

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019974**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.07.30

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)

(21) Номер заявки
201070667

(22) Дата подачи заявки
2008.12.19

(54) **8-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДО[2,3-б]ПИРАЗИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **61/015,019**

(56) **WO-A-2006067466**

(32) **2007.12.19**

(33) **US**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/GB2008/004208**

(87) **WO 2009/077766 2009.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**КАНСЕР РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД; ИНСТИТЬЮТ ОФ
КАНСЕР РИСЕРЧ: РОЙЯЛ КАНСЕР
ХОСПИТАЛ (ЗЕ) (GB)**

(72) Изобретатель:

**Спрингер Кэролайн Джой, Никулеску-
Дувас Дэп, Никулеску-Дувас
Йон, Мараис Ричард, Сейкербеик
Бартоломеус Маринус Йозефус
Мария, Замбон Альфонсо (GB), Нурри
Арнауд (FR), Менард Дельфин (GB)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится в целом к области терапевтических соединений для лечения пролиферативных нарушений, рака и т.д. и, в частности, к некоторым 8-замещенным пиридо[2,3-б]пипразином, охарактеризованным в настоящем описании, которые, в числе прочего, подавляют активность RAF (например, B-RAF). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений и композиций как *in vitro*, так и *in vivo*, для подавления активности RAF (например, BRAF), подавления активности рецепторных тирозинкиназ (РТК), подавления пролиферации клеток и лечения заболеваний и нарушений, облегчаемых путем подавления RAF, РТК и т.д., пролиферативных нарушений, таких как рак (например, колоректальный рак, меланома) и т.д.

019974 B1

019974 B1

Родственные заявки

Настоящая заявка связана с предварительной заявкой на патент США № 61/015019, поданной 19 декабря 2007 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к области терапевтических соединений для лечения пролиферативных нарушений, рака и т.д. и, в частности, к некоторым 8-замещенным пиридо[2,3-b]пиразинам, охарактеризованным в настоящем описании, которые, в числе прочего, подавляют активность RAF (например, B-RAF). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений и композиций как *in vitro*, так и *in vivo*, для подавления активности RAF (например, B-RAF), подавления активности рецепторной тирозинкиназы (РТК), подавления пролиферации клеток и лечения заболеваний и нарушений, облегчаемых путем подавления RAF, РТК и т.д., пролиферативных нарушений, таких как рак (например, колоректальный рак, меланома) и т.д.

Уровень техники

В настоящем изобретении упоминается ряд патентов и публикаций с целью более полно описать и раскрыть настоящее изобретение и уровень техники, к которому относится настоящее изобретение. Содержание каждого из упоминаемых документов полностью включено в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы в случае каждого конкретного документа было указано, что его содержание включено в настоящее описание посредством ссылки.

В настоящем описании, включая приведенную далее формулу изобретения, если из контекста не следует иное, слово "включать" и его варианты, такие как "включает" и "включающий", следует понимать как подразумевающее включение указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий.

Необходимо отметить, что в настоящем описании и пунктах прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явным образом не следует иное. Так, например, указание на "фармацевтический носитель" включает смеси двух или нескольких указанных носителей и т.п.

В настоящем описании диапазоны часто выражают в виде от "примерно" одной конкретной величины и/или до "примерно" другой конкретной величины. Если указан подобный диапазон, другой вариант реализации включает значения от указанной одной конкретной величины и/или до другой конкретной величины. Аналогичным образом, если величины представлены как приблизительные путем использования предшествующего термина "примерно", следует понимать, что конкретная величина образует другой вариант реализации.

Настоящее описание содержит информацию, которая может быть полезна для понимания настоящего изобретения. При этом не предполагается, что любая приведенная в настоящем описании информация характеризует уровень техники или относится к заявленному изобретению или что любая конкретная или неявным образом упоминаемая публикация представляет собой уровень техники.

RAF, пролиферативные нарушения и рак.

Мутации в генах, прямо или опосредованно контролирующими рост и дифференцировку клеток, в общем случае считают основной причиной рака. Злокачественные опухоли развиваются через ряд постепенных прогрессирующих изменений, которые приводят к утрате характеристик контроля роста раковых клеток, т.е. постоянной нерегулируемой пролиферации, способности к внедрению в окружающие ткани и способности к образованию метастаз в различных органах. Тщательно контролируемые исследования *in vitro* помогли определить факторы, характеризующие рост нормальных и опухолевых клеток, и привели к идентификации конкретных белков, контролирующих рост и дифференцировку клеток.

RAF представляет собой ключевую расположенную ниже по каскаду мишень для ГТФазы *gas* и опосредует активацию каскада МАП-киназы, состоящего из *raf*-МЕК-ERK. Активированная ERK представляет собой киназу, последовательно воздействующую на ряд белков, отвечающих, среди прочего, за опосредование роста, выживания и транскрипционных функций данного пути. Указанные белки включают транскрипционные факторы ELK1, C-JUN, семейство Ets (включая Ets 1, 2 и 7) и семейство FOS. Путь сигнальной трансдукции *gas-raf*-МЕК-ERK активируется в ответ на многие клеточные стимулы, включая такие факторы роста, как ЭФР (EGF), ТРФ (PDGF), ФРК (KGF) и т.д. Поскольку указанный путь представляет собой основную мишень, на которую воздействуют факторы роста, было обнаружено, что повышающая регуляция *raf*-МЕК-ERK имеет место во многих опухолях, зависимых от факторов роста. Наблюдаемая примерно в 20% всех опухолей активирующая мутация в одном из белков *gas* указывает на то, что данный путь вносит более широкий вклад в онкогенез. Появляется все больше доказательств того, что активирующие мутации в других компонентах указанного пути также имеют место в опухолях у людей. Указанное справедливо и для RAF.

Семейство онкогенов RAF включает три высококонсервативных гена, обозначаемых A-RAF, B-RAF и C-RAF (также называемый Raf-1). Гены RAF кодируют протеинкиназы, которые, как полагают, играют важную регуляторную роль в процессах сигнальной трансдукции, регулирующих пролиферацию клеток. Гены RAF кодируют высококонсервативные серин-треонин-специфичные протеинкиназы, которые при-

влекаются к плазматической мембране с последующим непосредственным связыванием с малыми гуанин-нуклеотидсвязывающими белками *gas*, и указанное событие является иницирующим в активации RAF. Белки RAF являются частью пути сигнальной трансдукции, который, как полагают, состоит из рецепторных тирозинкиназ, p21 Ras, протеинкиназ RAF, киназ MEK1 (активатор ERK или MAPKK) и киназ ERK (MAPK), которые в конечном итоге фосфорилируют некоторые клеточные субстраты, включая транскрипционные факторы. Передача сигналов по указанному пути может опосредовать дифференцировку, пролиферацию или онкогенную трансформацию в различном клеточном окружении. Так, полагают, что киназы RAF играют фундаментальную роль в нормальном клеточном пути сигнальной трансдукции, объединяя множество факторов роста для их совокупного действия - пролиферации клеток. Поскольку белки RAF являются непосредственными расположенными ниже по каскаду эффекторами функции белка *gas*, полагают, что терапия, направленная против киназ RAF, будет полезна при лечении *gas*-зависимых опухолей.

Киназы RAF регулируются и экспрессируются дифференцированно; C-RAF охарактеризована наиболее подробно и экспрессируется во всех органах и во всех исследованных клеточных линиях. A-RAF и B-RAF также, по-видимому, присутствуют повсеместно, но наиболее высоко экспрессируются в урогенитальных и мозговых тканях соответственно. Поскольку B-RAF высоко экспрессируется в тканях нервной системы, полагали, что она ограничивается указанными тканями, но впоследствии было обнаружено, что она экспрессируется более широко. Хотя все белки RAF могут связываться с активным Ras, B-raf наиболее сильно активируется онкогенным Ras и может быть основной мишенью онкогенного Ras в трансформированных клетках.

Последние данные показали, что мутационная активация B-RAF обнаружена в ряде различных опухолей, включая более 65% злокачественных меланом, более 10% случаев колоректального рака (Davies, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 417, pp. 949-954; Rajagopalan, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 418, p. 934), рака яичников (Singer, G., et al., 2003, *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 95, pp. 484-486) и папиллярного рака щитовидной железы (Brose, M., et al., 2002, *Cancer Res.* Vol. 62, pp. 6997-7000; Cohen, Y., et al., 2003, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Vol. 44, pp. 2876-2878). Ряд различных мутаций B-RAF идентифицированы в различных опухолях, при этом наиболее часто встречается мутация V600E в так называемой активационной петле киназного домена (Davies, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 417, pp. 949-954).

Другие мутации B-RAF, которые, как обнаружено, связаны с раковыми заболеваниями у человека, необязательно могут активировать B-RAF непосредственно, но обеспечивают повышающую регуляцию активности пути *gas-raf-MEK-ERK* по механизмам, которые еще не полностью понятны, но могут включать перекрестное влияние с другими изоформами RAF, такими как A-RAF (Wan, P., et al., 2004, *Cell*, Vol. 116, pp. 855-867). В таких случаях подавление активности RAF также является целью, обеспечивающей положительный эффект при лечении рака.

Помимо связи между B-RAF и некоторыми видами рака, имеется значительное количество данных, указывающих на то, что более широкое подавление активности RAF может обеспечивать преимущество в качестве противоопухолевой терапии. Блокирование пути на уровне B-RAF могло бы быть эффективным для противодействия повышающей регуляции указанного пути, вызванной онкогенными мутациями *gas*, а также в случае опухолей, отвечающих на активацию фактора роста по указанному пути. Результаты генетических исследований на *Drosophila* и *C. elegans* показывают, что гомологи RAF важны для *gas*-зависимого воздействия на дифференцировку (Dickson, B., et al., 1993, *Nature*, Vol. 360, pp. 600-603). Введение конститутивно активной MEK в клетки NIH3T3 может оказывать трансформирующее действие, в то время как экспрессия доминантных негативных белков MEK может подавлять онкогенность *gas*-трансформированных клеточных линий (Mansour, S.J., et al., 1994, *Science*, Vol. 265, pp. 966-970; Cowley, S., et al., 1994, *Cell*, Vol. 77, pp. 841-852). Также было обнаружено, что экспрессия доминантного негативного белка *raf* подавляет *gas*-зависимую передачу сигналов, так же, как это делает подавление экспрессии *raf* при помощи антисмыслового олигонуклеотидного конструктора (Koch, W., et al., 1991, *Nature*, Vol. 349, pp. 426-428; Bruder, T.T., et al., 1992, *Genes and Development*, Vol. 6, pp. 545-556).

Эти и другие данные позволяют предположить, что подавление активности RAF (например, B-RAF) могло бы обеспечивать преимущество при лечении рака, и что подавление активности RAF (например, B-RAF) обеспечивало бы особенное преимущество при тех видах рака, которые содержат конститутивно активированную мутацию B-raf.

Путь *raf-MEK-ERK* оказывает воздействие вниз по каскаду с привлечением многих рецепторов и раздражителей, что указывает на широкий спектр влияния на регуляцию клеточных функций. По указанной причине ингибиторы RAF могут найти применение при других болезненных состояниях, связанных с повышающей регуляцией передачи сигналов по указанному пути. Путь *raf-MEK-ERK* также является важным компонентом нормального ответа нетрансформированных клеток на действие фактора роста. Поэтому ингибиторы RAF могут быть полезны при заболеваниях, при которых имеет место ненадлежащая или избыточная пролиферация нормальных тканей. Указанные заболевания включают, но не ограничиваются ими, гломерулонефрит и псориаз. Путь передачи сигналов в клетках, частью которого является RAF, также связывают с воспалительными нарушениями, характеризующимися пролиферацией T-клеток (активацией и ростом T-клеток), такими как отторжение ткани трансплантата, эндотоксический

шок и гломерулонефрит.

Было показано, что RAF (например, B-RAF) является подходящей терапевтической мишенью при гиперпролиферативных расстройствах, таких как рак. Активированные варианты RAF (например, B-RAF) способны трансформировать клетки млекопитающих, обеспечивая возможность приобретения ими характеристик раковых клеток, при этом рост указанных клеток становится зависимым от мутантного белка RAF (например, B-RAF). Подавление активности RAF (например, B-RAF) в линии клеток рака человека, экспрессирующих мутантные формы RAF (например, B-RAF), блокирует их рост и в конечном итоге вызывает их гибель.

Ангиогенез.

Хронические пролиферативные заболевания часто сопровождаются сильным ангиогенезом, который может вносить вклад, или поддерживать воспалительное и/или пролиферативное состояние, или приводить к разрушению тканей за счет инвазивной пролиферации кровеносных сосудов (Folkman, 1997, *EXS*, Vol. 79, pp. 1-81; Folkman, 1995, *Nature Medicine*. Vol. 1, pp. 27-31; Folkman and Shing, 1992, *J. Biol. Chem.*, Vol. 267, p. 10931).

Ангиогенез в общем случае используют для описания развития новых или замещающих кровеносных сосудов или неоваскуляризации. Это необходимый и физиологически нормальный процесс, благодаря которому формируется сосудистая сеть у эмбриона. В целом, ангиогенез не наблюдается в большинстве нормальных тканей у взрослых, за исключением мест протекания овуляции, менструации и заживления ран. Однако многие заболевания характеризуются персистирующим и нерегулируемым ангиогенезом. Например, при артрите новые капиллярные кровеносные сосуды внедряются в сустав и разрушают хрящ (Colville-Nash and Scott, 1992, *Ann. Rhum. Dis.*, Vol. 51, p. 919). При диабете (и при многих различных болезнях глаз) новые сосуды внедряются в пятно или сетчатку или другие структуры глаза и могут привести к слепоте (Brooks et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 1157). С ангиогенезом связывают процесс атеросклероза (Kahlon et al., 1992, *Can. J. Cardiol.* Vol. 8, p. 60). Обнаружено, что рост опухоли и метастазирование зависят от ангиогенеза (Folkman, 1992, *Cancer Biol.*, Vol. 3, p. 65; Denekamp, 1993, *Br. J. Rad.* Vol. 66, p. 181; Fidler and Ellis, 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 185).

Выявление вовлеченности ангиогенеза в основные заболевания сопровождалось исследованиями, направленными на идентификацию и разработку ингибиторов ангиогенеза. Указанные ингибиторы в общем случае классифицируют по отклику на отдельные мишени в каскаде ангиогенеза, такому как активация эндотелиальных клеток ангиогенным сигналом; синтез и высвобождение деструктивных ферментов; миграция эндотелиальных клеток; пролиферация эндотелиальных клеток; и образование капиллярных трубок. Следовательно, ангиогенез протекает на многих стадиях, и предпринимаются попытки обнаружения и разработки соединений, которые блокируют ангиогенез на указанных различных стадиях.

В ряде публикаций сообщается, что ингибиторы ангиогенеза, действующие по различным механизмам, оказывают положительный эффект при таких заболеваниях, как рак и метастазирование (O'Reilly et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 315; Ingber et al., 1990, *Nature*, Vol. 348, p. 555), заболевания глаз (Friedlander et al., 1995, *Science*, Vol. 270, p. 1500), артрит (Peacock et al., 1992, *J. Exp. Med.*, Vol. 175, p. 1135; Peacock et al., 1995, *Cell. Immun.*, Vol. 160, p. 178) и гемангиома (Taraboletti et al., 1995, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 87, p. 293).

РТК.

Рецепторные тирозинкиназы (РТК) играют важную роль в передаче биохимических сигналов через плазматическую мембрану клеток. Указанные трансмембранные молекулы характеристически состоят из внеклеточного лиганд-связывающего домена, соединенного через сегмент в плазматической мембране с внутриклеточным доменом тирозинкиназы. Связывание лиганда с рецептором приводит к стимуляции связанной с рецептором активности тирозинкиназы, что ведет к фосфорилированию остатков тирозина как в рецепторе, так и в других внутриклеточных белках, приводя ко множеству клеточных ответов. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере девятнадцать отдельных подсемейств РТК, определяемых гомологией аминокислотных последовательностей.

ФРФ-Р.

Сигнальные полипептиды из семейства фактора роста фибробластов (ФРФ) регулируют широкий спектр физиологических функций, включая митогенез, заживление ран, дифференцировку клеток и ангиогенез, и развитие. Как нормальный, так и злокачественный рост клеток, а также пролиферация подвержены воздействию изменений локальной концентрации указанных внеклеточных сигнальных молекул, выступающих в качестве аутокринных и паракринных факторов. Аутокринная передача сигналов ФРФ может вносить особый вклад в прогрессирование зависимых от стероидных гормонов видов рака и состояние независимости от гормонов (Powers et al., 2000, *Endocr. Relat. Cancer*. Vol. 7, pp. 165-197).

ФРФ и их рецепторы экспрессируются в повышенных количествах в некоторых тканях и клеточных линиях, и полагают, что сверхэкспрессия вносит вклад в злокачественный фенотип. Кроме того, ряд онкогенов являются гомологами генов, кодирующих рецепторы факторов роста, и существует потенциал для аберрантной активации зависимой от ФРФ передачи сигналов при раке поджелудочной железы у людей (Ozawa et al., 2001, *Teratoc. Carcinog. Mutagen.*, Vol. 21, pp. 27-44).

Двумя прототипными членами семейства являются кислотный фактор роста фибробластов (кФРФ

или ФРФ1) и основной фактор роста фибробластов (оФРФ или ФРФ2), и к настоящему моменту идентифицировано по меньшей мере двадцать отдельных членов семейства ФРФ. Клеточный ответ на ФРФ передается через четыре типа высокоаффинных трансмембранных тирозинкиназных рецепторов фактора роста фибробластов, пронумерованных от 1 до 4 (от ФРФ-Р1 до ФРФ-Р4). При связывании лиганда рецептор димеризуется и ауто- или транс-фосфорилирует конкретные цитоплазматические остатки тирозина для переноса внутриклеточного сигнала, который в конечном итоге достигает эффекторов транскрипционного фактора в ядре.

Разрушение пути ФРФ-Р1 должно влиять на пролиферацию опухолевых клеток, поскольку указанная киназа активируется во многих типах опухолей в дополнение к пролиферации эндотелиальных клеток. В сверхэкспрессии и активации ФРФ-Р1 в связанной с опухолью сосудистой сети, как полагают, и заключается роль указанных молекул в опухолевом ангиогенезе.

ФРФ-Р2 является высокоаффинным к кислотному и/или основному факторам роста фибробластов, а также к лигандам фактора роста кератиноцитов. ФРФ-Р2 также передает мощное остеогенное действие ФРФ в процессе роста и дифференцировки остеобластов. Было показано, что мутации в ФРФ-Р2, приводящие к комплексным функциональным изменениям, индуцируют патологическое окостенение черепных швов (краниосиноз), что подразумевает главную роль передачи сигналов ФРФ-Р во внутримембранном формировании кости. Например, большинство случаев синдрома Апера (АР), характеризующегося преждевременным окостенением черепных швов, связано с точечными мутациями, приводящими к появлению новой функции белкового продукта гена (gain-of-function), в ФРФ-Р2 (Lemonnier et al., 2001, *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 16, pp. 832-845).

Некоторые серьезные отклонения в развитии скелета человека, включая синдромы Апера, Крузона, Джексона-Вейсса, *cutis gyrata* Биара-Стивенсона и синдром Пфейфера, связаны с мутациями в ФРФ-Р2. Большинство, если не все, случаи синдрома Пфейфера (PS) также вызваны *de novo* мутацией в гене ФРФ-Р2 (Meurers et al., 1996, *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 58, pp. 491-498; Plomp et al., 1998, *Am. J. Med. Genet.* Vol. 75, 245-251), при этом недавно было показано, что мутации в ФРФ-Р2 приводят к нарушению одного из основных принципов управления специфичностью лигандов. В частности, две мутантных сплайсированных формы рецептора фактора роста фибробластов, ФРФ-Р2с и ФРФ-Р2b, обладают приобретенной способностью связываться с нетипичными лигандами ФРФ и активироваться ими. Потеря лигандной специфичности приводит к aberrантной передаче сигналов, что позволяет предположить, что тяжелые фенотипы указанных болезненных синдромов являются результатом эктопической лигандзависимой активации ФРФ-Р2 (Yu et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 97, pp. 14536-14541).

Активирующие мутации рецепторной тирозинкиназы ФРФ-Р3, такие как хромосомные транслокации или точечные мутации, приводят к появлению конститутивно активных рецепторов ФРФ-Р3 с нарушенной регуляцией, которые связывают с развитием множественной миеломы и карцином мочевого пузыря и шейки матки (Powers, C.J., et al., 2000, *Endocr. Rel. Cancer.* Vol. 7, p. 165). Соответственно, подавление ФРФ-Р3 могло бы быть полезным при лечении множественной миеломы, карцином мочевого пузыря и шейки матки.

СЭФР-Р.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), представляющий собой полипептид, является митогенным для эндотелиальных клеток *in vitro* и стимулирует ангиогенные ответы *in vivo*. СЭФР также связывают с ненадлежащим ангиогенезом (Pinedo, H.M., et al., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5 (90001), pp. 1-2). СЭФР-Р представляют собой белковые тирозинкиназы (БТК). БТК катализируют фосфорилирование конкретных тирозильных остатков в белках, участвующих в регуляции роста клеток и дифференцировки. (Wilks, A.F., 1990, *Progress in Growth Factor Research*, Vol. 2, pp. 97-111; Courtneidge, S.A., 1993, *Dev. Suppl.*, pp. 57-64; Cooper, J.A., 1994, *Semin. Cell. Biol.* Vol. 5(6), pp. 377-387; Paulson, R.F., 1995, *Semin. Immunol.*, Vol. 7(4), pp. 267-277; Chan, A.C., 1996, *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8(3), pp. 394-401).

Были идентифицированы три рецептора БТК для СЭФР: СЭФР-Р1 (Flt-1), СЭФР-Р2 (Flk-1 или KDR) и СЭФР-Р3 (Flt-4). Указанные рецепторы участвуют в ангиогенезе и принимают участие в сигнальной трансдукции (Mustonen, T., et al., 1995, *J. Cell. Biol.* Vol. 129, pp. 895-898).

Особый интерес представляет СЭФР-Р2, который представляет собой трансмембранный рецептор БТК, экспрессируемый преимущественно в эндотелиальных клетках. Активация СЭФР-Р2 под действием СЭФР является критической стадией в пути сигнальной трансдукции, инициирующем опухолевый ангиогенез. Экспрессия СЭФР может быть конститутивной особенностью опухолевых клеток, а также может подвергаться повышающей регуляции в ответ на некоторые стимулы. Одним из подобных стимулов является гипоксия, при которой имеет место повышающая регуляция экспрессии СЭФР как в опухоли, так и в связанных с ней тканях организма-хозяина. Лиганд СЭФР активирует СЭФР-Р2 путем связывания с внеклеточным центром связывания СЭФР. Это приводит к димеризации рецептора СЭФР-Р и аутофосфорилированию остатков тирозина во внутриклеточном домене киназы СЭФР-Р2. Домен киназы обеспечивает перенос фосфата от АТФ к остаткам тирозина, тем самым обеспечивая центры связывания для сигнальных белков, расположенных в каскаде ниже СЭФР-Р2, что приводит в конечном итоге к иницированию ангиогенеза (McMahon, G., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5(90001), pp. 3-10).

Подавление в центре связывания киназного домена СЭФР-Р2 блокировало бы фосфорилирование

остатков тирозина и обеспечивало нарушение инициирования ангиогенеза.

TIE.

Ангиопоэтин 1 (Ang1), лиганд эндотелий-специфической рецепторной тирозинкиназы TIE-2, представляет собой новый ангиогенный фактор (Davis et al., 1996, Cell., Vol. 87, pp. 1161-1169; Partanen et al., 1992, Mol. Cell. Biol., Vol. 12, pp. 1698-1707; патенты США №№ 5521073; 5879672; 5877020; и 6030831). Аббревиатура TIE означает "тирозинкиназа, содержащая домены, гомологичные Ig и ЭФР". TIE применяются для идентификации класса рецепторных тирозинкиназ, которые экспрессируются исключительно в клетках сосудистого эндотелия и ранних кроветворных клетках. Обычно рецепторные киназы TIE характеризуются присутствием ЭФР-подобного домена и иммуноглобулин-подобного домена, который состоит из внеклеточных доменов, стабилизированных межцепочечными дисульфидными связями (Partanen et al., 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., Vol. 237, pp. 159-172). В отличие от СЭФР, который действует на ранних стадиях развития сосудов, Ang1 и его рецептор TIE-2 действуют на поздних стадиях развития сосудов, т.е. в ходе сосудистого ремоделирования (ремоделирование относится к образованию просвета сосудов) и созреванию (Yancopoulos et al., 1998, Cell., Vol. 93, pp. 661-664; Peters, K.G., 1998, Circ. Res., Vol. 83(3), pp. 342-343; Suri et al., 1996, Cell., Vol. 87, pp. 1171-1180).

Следовательно, подавление TIE-2 предположительно могло бы подходить для нарушения ремоделирования и созревания новой сосудистой сети, иницируемых ангиогенезом, тем самым нарушая процесс ангиогенеза.

Eph.

Самое большое подсемейство рецепторных тирозинкиназ (РТК), семейство Eph, и их лиганды (эфрины) играют важную роль в физиологических и патологических сосудистых процессах. Как Eph (рецепторы), так и эфрины (лиганды) подразделяются на две группы - подсемейства А и В (Eph Nomenclature Committee, 1997). Связывание эфриновых лигандов с рецепторами Eph зависит от взаимодействий клетка-клетка. Недавно было показано, что взаимодействия эфринов и Eph осуществляются посредством двунаправленной передачи сигналов. Эфрины, связываясь с рецепторами Eph, иницируют фосфорилирование конкретных остатков тирозина в цитоплазматическом домене рецепторов Eph. В ответ на связывание с рецептором Eph эфриновый лиганд также подвергается фосфорилированию тирозина, так называемой "обратной" передаче сигнала (Holland, S.J., et al., 1996, Nature, Vol. 383, pp. 722-725; Bruckner et al., 1997, Science. Vol. 275, pp. 1640-1643).

РТК Eph и их эфриновые лиганды играют важную роль в эмбриональном развитии сосудов. Разрушение конкретных рецепторов Eph и лигандов (включая эфрин-B2) приводит к нарушениям ремоделирования сосудов, формирования сосудистой структуры и разрастанию сосудов, приводя к гибели эмбриона (Wang, H.U., et al., 1998, Cell., Vol. 93, pp. 741-753; Adams, R.H., et al., 1999, Genes Dev. Vol. 13, pp. 295-306; Gale and Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066; Helbling, P.M., et al., 2000, Development, Vol. 127, pp. 269-278). Координированная экспрессия системы Eph/эфрин определяет фенотип эмбриональных сосудистых структур: эфрин-B2 присутствует в артериальных эндотелиальных клетках (ЭК), тогда как EphB4 присутствует в венозных ЭК (Gale and Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066; Shin, D., et al., 2001, Dev Biol., Vol. 230, pp. 139-150). Недавно было показано, что конкретные Eph и эфрины вовлечены в процессы роста опухолей и ангиогенеза.

Было обнаружено, что Eph и эфрины сверхэкспрессируются во многих опухолях у людей. В частности, идентифицирована роль EphB2 в мелкоклеточной карциноме легких (Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res. Vol. 5, pp. 455-460), нейроblastомах у людей (Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 1491-1496) и колоректальном раке (Liu, W., et al., 2004, Brit. J. Canc. Vol. 90, pp. 1620-1626), а также обнаружено, что более высокие уровни экспрессии Eph и эфринов, включая EphB2, коррелируют с большей скоростью развития и метастазирования опухолей (Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, Microsc. Res. Tech. Vol. 59, pp. 58-67).

Следовательно, полагают, что подавление EphB2 способно обеспечивать нарушение ангиогенеза, в частности, в некоторых опухолях, в которых наблюдается сверхэкспрессия.

Авторами настоящего изобретения были обнаружены соединения, которые, например, подавляют активность RAF (например, B-RAF) и/или подходят для лечения, например, пролиферативных нарушений, рака и т.д.

Краткое описание изобретения

Один из аспектов настоящего изобретения относится к некоторым 8-замещенным пиридо[2,3-*b*]пиазинам (обозначенным в настоящем описании как "соединения PDP8"), приведенным в настоящем описании.

Другой аспект настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение PDP8 согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему стадию смешивания соединения PDP8 согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу подавления активности RAF (напри-

мер, B-RAF) в клетке, *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу подавления активности рецепторной тирозинкиназы (РТК), такой как ФРФ-Р, Tie, СЭФР-Р и/или активности Eph, например ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЭФР-Р2 и/или активности EphB2 в клетке, *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу регулирования (например, подавления) клеточной пролиферации (например, пролиферации клетки), подавления развития клеточного цикла, стимулирования апоптоза или сочетанию одного или нескольких указанных способов, *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, включающему введение субъ-екту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения PDP8 согласно настоящему описанию предпочтительно в виде фармацевтической композиции.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению PDP8 согласно настоящему описанию для применения в способе лечения человека или животного при помощи терапии.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению PDP8 согласно настоящему описанию для применения в способе лечения человека или животного, причем указанное соединение применяют в сочетании с другими фармацевтически активными веществами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения PDP8 согласно настоящему описанию для получения лекарственного средства для применения при лечении.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения (например, рака), характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией RAF (например, B-RAF) и/или облегчаемого путем подавления RAF (например, B-RAF).

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения (например, рака), характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией рецепторной тирозинкиназы (РТК) и/или облегчаемого путем подавления рецепторной тирозинкиназы (РТК). Примеры РТК включают ФРФ-Р, Tie, СЭФР-Р и/или Eph, например ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЭФР-Р2 и/или EphB2.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения, характеризующегося ненадлежащим, избыточным и/или нежелательным ангиогенезом.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение пролиферативного нарушения.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение рака.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение меланомы.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лечение представляет собой лечение колоректального рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему (а) соединение PDP8 согласно настоящему описанию, предпочтительно представленное в виде фармацевтической композиции и в подходящем контейнере и/или подходящей упаковке; и (б) инструкции по применению, например письменные инструкции по введению указанного соединения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению PDP8, которое может быть получено при помощи способа синтеза согласно настоящему описанию или способа, включающего способ синтеза согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению PDP8, полученному по способу синтеза согласно настоящему описанию или способу, включающему способ синтеза согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям согласно настоящему описанию, подходящим для применения в способах синтеза согласно настоящему описанию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению указанных новых промежуточных соединений согласно настоящему описанию в способах синтеза согласно настоящему описанию.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что признаки и предпочтительные варианты реализации одного из аспектов настоящего изобретения будут также относиться к другим аспектам настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 1 *in vivo* (AA-018) (не стандартизовано) (5 мг/кг/сутки) (внутрибрюшинно);

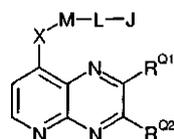
фиг. 2 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 2 *in vivo* (AA-018) (не стандартизовано) (10 мг/кг/сутки) (внутрибрюшинно);

- фиг. 3 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 3 *in vivo* (AA-019) (не стандартизовано) (5 мг/кг/сутки) (внутрибрюшинно);
 фиг. 4 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 4 *in vivo* (AA-019) (не стандартизовано) (10 мг/кг/сутки) (внутрибрюшинно);
 фиг. 5 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 5 *in vivo* (AA-019) (не стандартизовано) (15 мг/кг/сутки) (перорально);
 фиг. 6 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 6 *in vivo* (AA-019) (стандартизовано) (10/5 мг/кг/сутки) (внутрибрюшинно);
 фиг. 7 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 7 *in vivo* (AA-019) (стандартизовано) (15 мг/кг/сутки) (перорально);
 фиг. 8 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 8 *in vivo* (AA-062) (стандартизовано) (50 мг/кг/сутки) (перорально);
 фиг. 9 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 9 *in vivo* (AA-067) (стандартизовано) (10 мг/кг/сутки) (перорально);
 фиг. 10 - график относительного объема опухоли как функции количества дней с момента инокуляции для исследования 10 *in vivo* (AA-017) (стандартизовано) (20 мг/кг/сутки) (перорально).

Подробное описание изобретения

Соединения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, выбранным из соединений следующей формулы и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений (для простоты в совокупности обозначенных в настоящем описании как "8-замещенные пиридо[2,3-*b*]пиперазины" и "соединения PDP8"):



где $-R^{O1}$ независимо представляет собой $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ или $-NR^{RA}R^{RB}$;

где каждый $-R^1$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый $-R^{1X}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$; и

$-NR^{RA}R^{RB}$, если присутствует, независимо представляет собой пиперидино, пиперазино, морфолино и возможно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C_{1-4} алкила;

$-R^{O2}$ независимо представляет собой $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ или $-NR^{RC}R^{RD}$;

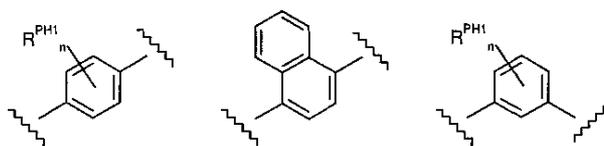
где каждый $-R^2$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый $-R^{2X}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$; и

$-NR^{RC}R^{RD}$, если присутствует, независимо представляет собой пиперидино, пиперазино или морфолино и возможно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C_{1-4} алкила;

$-X$ независимо представляет собой $-O-$;

$-M$ независимо выбран из

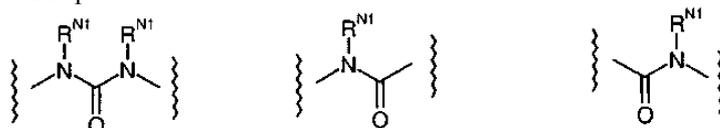


где каждый n независимо равен 0 или 1;

каждый R^{PH1} независимо представляет собой $-F$ или $-SR^3$;

каждый $-R^3$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

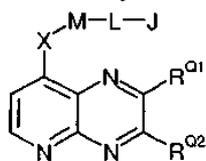
$-L$ независимо выбран из



где каждый $-R^{NI}$ независимо представляет собой $-H$;

$-J$ независимо представляет собой фенил, пиразолил или пиридил и возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-Ph$, где каждый $-R^4$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил; и каждый $-Ph$ обозначает фенил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$, где каждый $-R^5$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

Согласно одному из вариантов реализации указанное соединение выбрано из соединений следующей формулы и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений:



где $-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино;

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино;

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино;

$-X$ независимо представляет собой $-O-$.

Согласно одному из вариантов реализации

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино; или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино.

Согласно одному из вариантов реализации

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино, или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

Согласно одному из вариантов реализации

$-R^{Q1}$ представляет собой $-Me$ или $-NH_2$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$; или

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-Me$ или $-NH_2$.

Согласно одному из вариантов реализации $-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и $-R^{Q2}$ представляет собой $-H$.

Согласно одному из вариантов реализации $-R^{Q1}$ представляет собой $-H$ и $-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

Согласно одному из вариантов реализации $-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и $-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

Согласно одному из вариантов реализации

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

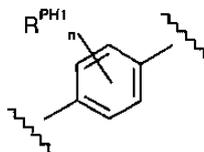
$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино; или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино.

Согласно одному из вариантов реализации

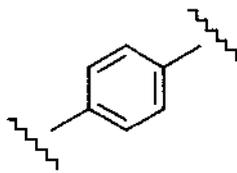
$-M$ независимо представляет собой



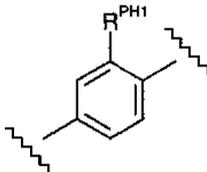
и каждый $-R^{PH1}$ независимо представляет собой $-F$ или $-SR^3$; где каждый $-R^3$ независимо представ-

ляет собой C_{1-4} алкил.

Согласно одному из вариантов реализации -M- независимо представляет собой

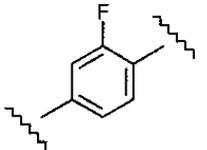


Согласно одному из вариантов реализации -M- независимо представляет собой

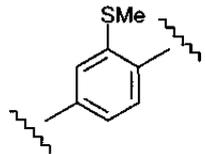


и каждый $-R^{PH1}$ независимо представляет собой -F или $-SR^3$; где каждый $-R^3$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

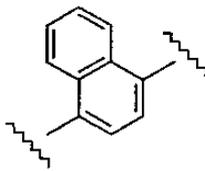
Согласно одному из вариантов реализации -M- независимо представляет собой



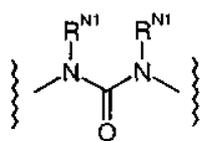
Согласно одному из вариантов реализации -M- независимо представляет собой



Согласно одному из вариантов реализации -M- независимо представляет собой



Согласно одному из вариантов реализации -L- независимо представляет собой



где каждый $-R^{N1}$ независимо представляет собой -H.

Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой фенил и является возможно замещенным.

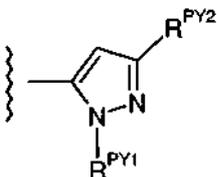
Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой пиразолил и является возможно замещенным.

Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой 1H-пиразол-5-ил и является возможно замещенным.

Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой пиридил и является возможно замещенным.

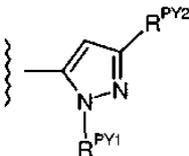
Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой пирид-3-ил и является возможно замещенным.

Согласно одному из вариантов реализации -J независимо представляет собой



где $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил или пиридил и может содержать один или несколько заместителей, выбранных из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$; и $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-R^4$.

Согласно одному из вариантов реализации $-J$ независимо представляет собой



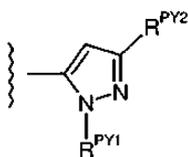
где $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и может содержать один или несколько заместителей, выбранных из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$; и $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-R^4$.

Согласно одному из вариантов реализации $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и может содержать один или несколько заместителей, выбранных из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$ и $-OR^5$, где $-R^5$ представляет собой $-Me$.

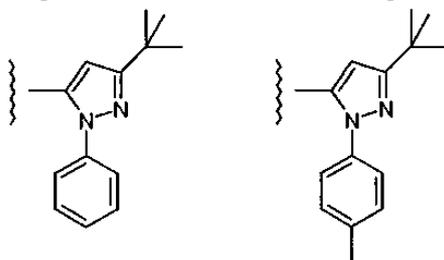
Согласно одному из вариантов реализации $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и может содержать один или несколько заместителей, выбранных из $-R^5$, где $-R^5$ представляет собой $-Me$.

Согласно одному из вариантов реализации $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-tBu$.

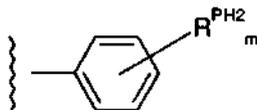
Согласно одному из вариантов реализации $-J$ независимо представляет собой



Согласно одному из вариантов реализации $-J$ независимо выбран из



Согласно одному из вариантов реализации $-J$ независимо представляет собой



где m независимо равно 0, 1 или 2;

каждый $-R^{PH2}$ независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$ или $-OCF_3$, где каждый $-R^4$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

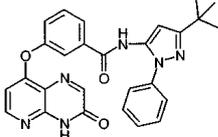
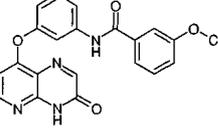
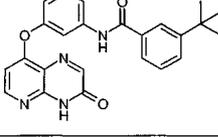
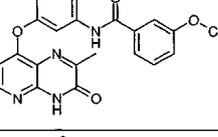
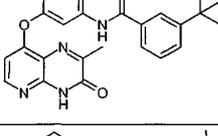
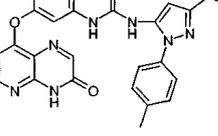
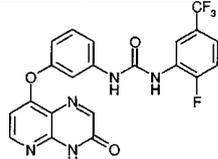
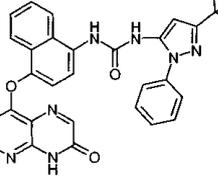
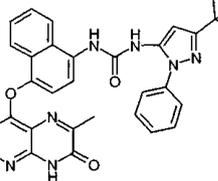
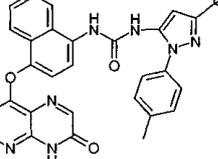
Согласно одному из вариантов реализации $-R^{PH2}$, если он присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-tBu$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

Комбинации.

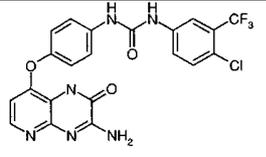
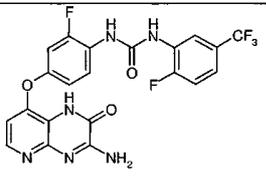
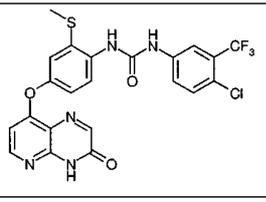
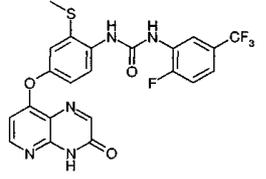
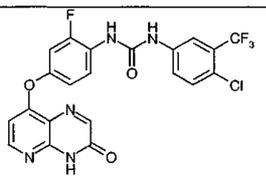
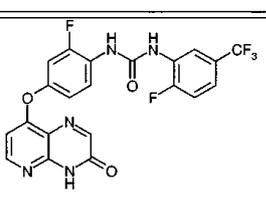
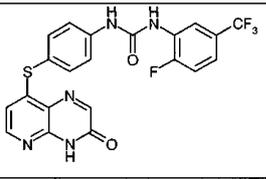
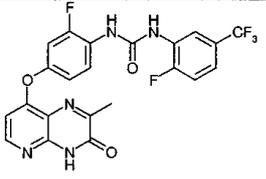
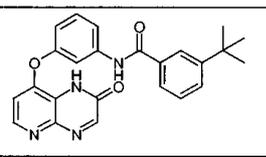
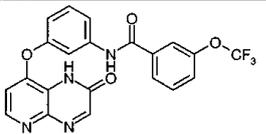
Каждая и любая совместимая комбинация приведенных выше вариантов реализации находится в рамках настоящего изобретения, как если бы указанная комбинация была приведена отдельно и подробно охарактеризована.

Примеры конкретных вариантов реализации

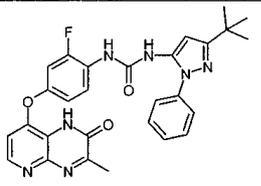
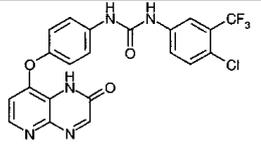
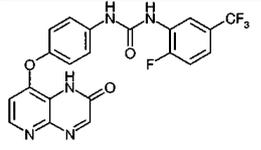
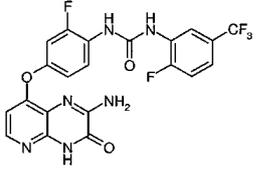
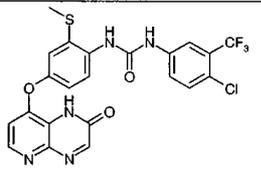
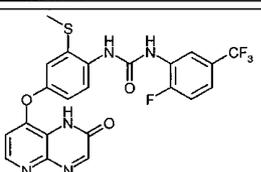
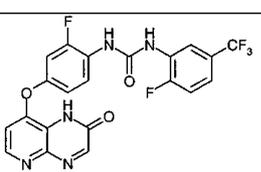
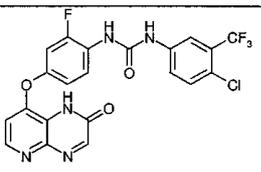
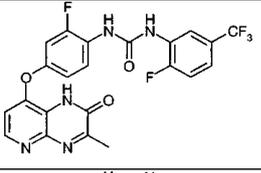
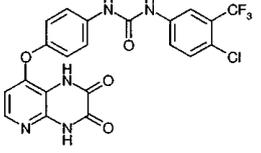
Согласно одному из вариантов реализации соединения выбраны из соединений следующих формул и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений:

Соед.	Структура
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	
AA-005	
AA-006	
AA-007	
AA-008	
AA-009	
AA-010	

AA-011	
AA-012	
AA-013	
AA-014	
AA-015	
AA-016	
AA-017	
AA-018	
AA-019	
AA-020	

AA-021	
AA-022	
AA-023	
AA-024	
AA-025	
AA-026	
AA-027	
AA-028	
AA-029	
AA-030	

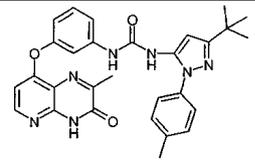
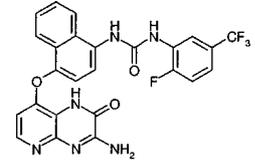
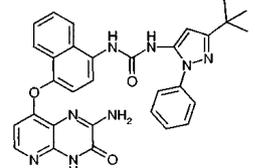
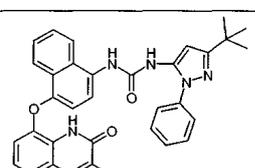
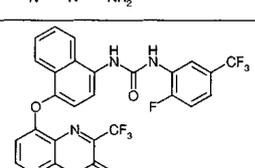
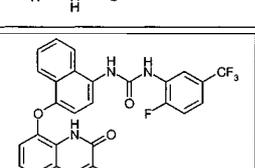
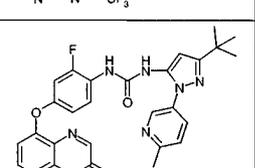
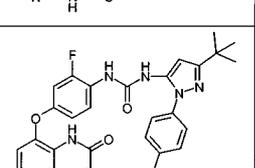
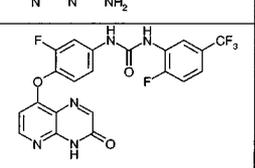
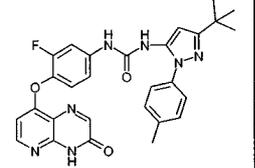
AA-031	
AA-032	
AA-033	
AA-034	
AA-035	
AA-036	
AA-037	
AA-038	
AA-039	
AA-040	

AA-041	
AA-042	
AA-043	
AA-044	
AA-045	
AA-046	
AA-047	
AA-048	
AA-049	
AA-050	

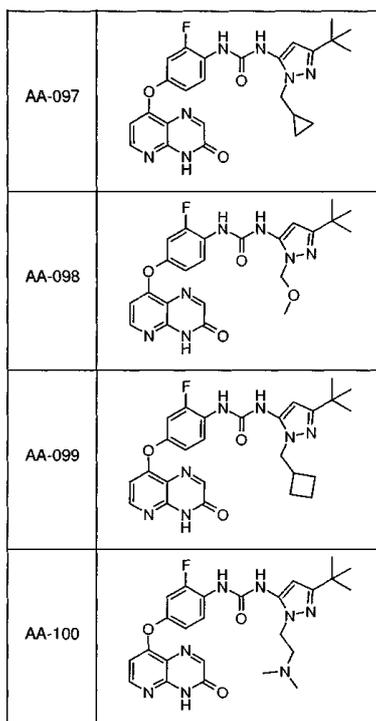
AA-051	
AA-052	
AA-053	
AA-054	
AA-055	
AA-056	
AA-057	
AA-058	
AA-059	

AA-060	
AA-061	
AA-062	
AA-063	
AA-064	
AA-065	
AA-066	
AA-067	
AA-068	

AA-069	
AA-070	
AA-071	
AA-072	
AA-073	
AA-074	
AA-075	
AA-076	
AA-077	

AA-078	
AA-079	
AA-080	
AA-081	
AA-082	
AA-083	
AA-084	
AA-085	
AA-086	
AA-087	

AA-088	
AA-089	
AA-090	
AA-091	
AA-092	
AA-093	
AA-094	
AA-095	
AA-096	



По существу, очищенные формы.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям PDP8 согласно настоящему описанию, по существу, в очищенной форме и/или в форме, по существу, не содержащей примесей.

Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма составляет по меньшей мере 50 мас.%, например по меньшей мере 60 мас.%, например по меньшей мере 70 мас.%, например по меньшей мере 80 мас.%, например по меньшей мере 90 мас.%, например по меньшей мере 95 мас.%, например по меньшей мере 97 мас.%, например по меньшей мере 98 мас.%, например по меньшей мере 99 мас.%.

Если не указано иное, по существу, очищенная форма относится к соединению в любой стереоизомерной или энантиомерной форме. Например, согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма относится к смеси стереоизомеров, т.е. очищенной по отношению к другим соединениям. Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма относится к одному стереоизомеру, например оптически чистому стереоизомеру. Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма относится к смеси энантиомеров. Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма относится к эквимолярной смеси энантиомеров (т.е. рацемической смеси, рацемату). Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма относится к одному энантиомеру, например оптически чистому энантиомеру.

Согласно одному из вариантов реализации примеси присутствуют в количестве не более 50 мас.%, например не более 40 мас.%, например не более 30 мас.%, например не более 20 мас.%, например не более 10 мас.%, например не более 5 мас.%, например не более 3 мас.%, например не более 2 мас.%, например не более 1 мас.%.

Если не указано иное, "примеси" относится к другим соединениям, т.е. к соединениям, отличным от стереоизомеров или энантиомеров. Согласно одному из вариантов реализации "примеси" относится к другим соединениям и другим стереоизомерам. Согласно одному из вариантов реализации "примеси" относится к другим соединениям и другому энантиомеру.

Согласно одному из вариантов реализации, по существу, очищенная форма является по меньшей мере на 60% оптически чистой (т.е. 60% соединения в молярном соотношении представляет собой целевой стереоизомер или энантиомер, а 40% представляет собой нецелевой стереоизомер или энантиомер), например по меньшей мере на 70% оптически чистой, например по меньшей мере на 80% оптически чистой, например по меньшей мере на 90% оптически чистой, например по меньшей мере на 95% оптически чистой, например по меньшей мере на 97% оптически чистой, например по меньшей мере на 98% оптически чистой, например по меньшей мере на 99% оптически чистой.

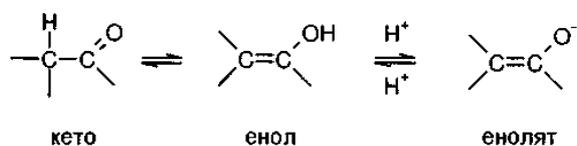
Изомеры.

Некоторые соединения могут существовать в виде одной или нескольких конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных, эпимерных, атропоизомерных, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных форм, включая, но не ограничиваясь ими, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; c-, t- и g-формы; эндо- и экзоформы; R-, S- и мезоформы; D- и L-формы; d- и l-

формы; (+)- и (-)-формы; кето-, енол- и енолятформы; син- и антиформы; синклинальные и антиклинальные формы; α - и β -формы; аксиальные и экваториальные формы; формы "ванна", "кресла", "твист", "конверт" и "полукресло" и комбинации указанных форм, здесь и далее обобщенно упоминаемых как "изомеры" (или "изомерные формы").

Следует отметить, что за исключением обсуждаемых ниже таутомерных форм из термина "изомеры" согласно настоящему описанию специально исключены структурные изомеры (или изомеры строения) (т.е. изомеры, которые отличаются соединениями между атомами, а не только расположением атомов в пространстве). Например, указание метоксигруппы, $-\text{OCH}_3$, не следует рассматривать как указание ее структурного изомера, гидроксиметильной группы $-\text{CH}_2\text{OH}$. Аналогично, указание ортохлорфенила не следует рассматривать как указание его структурного изомера, метахлорфенила. Однако указание класса структур вполне может включать структурно изомерные формы, попадающие в указанный класс (например, C_{1-7} -алкил включает н-пропил и изопропил; бутил включает н-, изо-, втор- и трет-бутил; метоксифенил включает орто-, мета- и параметоксифенил).

Вышеуказанное исключение не относится к таутомерным формам, например кето-, енол- и енолятформам, таким как, например, следующие таутомерные пары: кето/енол (показана ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/ацин-нитро.



Следует отметить, что в термин "изомер" специально включены соединения с одним или несколькими изотопными замещениями. Например, H может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); C может находиться в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может находиться в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; и т.п.

Если не указано иное, указание конкретного соединения включает все такие изомерные формы, включая смеси (например, рацемические смеси) указанных форм. Способы получения (например, асимметрический синтез) и разделения (например, дробная кристаллизация и хроматографические методы) указанных изомерных форм либо известны в данной области техники, либо легко могут быть получены путем адаптирования способов, приведенных в настоящем описании, или известных способов, известным образом.

Соли.

Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или обрабатывать соответствующую соль соединения, например фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Например, если соединение обладает анионной природой или содержит функциональную группу, которая может образовывать анион (например, $-\text{COOH}$ может существовать в виде $-\text{COO}^-$), соль может быть образована подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, такие как Na^+ и K^+ , щелочно-земельные катионы, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} . Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются ими, ион аммония (т.е. NH_4^+) и замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Примерами некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются ионы, полученные из этиламина, диэтиламина, диметилэтиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного четвертичного аммониевого иона является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение имеет катионную природу или содержит функциональную группу, которая может образовывать катион (например, $-\text{NH}_2$ может существовать в виде $-\text{NH}_3^+$), соль может быть образована подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих неорганических кислот: соляной, бромисто-водородной, йодисто-водородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутамовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лауриловой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, виннокаменной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

Если не указано иное, указание конкретного соединения также включает солевые формы указанного соединения.

Химически защищенные формы.

Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или обрабатывать соединение в химически защищенной форме. Термин "химически защищенная форма", используемый в настоящем описании в общеупотребительном в области химии смысле, относится к соединению, в котором одна или несколько реакционноспособных функциональных групп защищены от нежелательных химических реакций в определенных условиях (например, pH, температура, излучение, растворитель и т.п.). На практике используют широкоизвестные химические способы для того, чтобы обратимо сделать неактивной функциональную группу, которая иначе была бы реакционноспособной в определенных условиях. В химически защищенной форме одна или несколько реакционноспособных функциональных групп находится в форме защищенной или защитной группы (также известной как маскируемая или маскирующая группа или блокированная или блокирующая группа). Благодаря защите реакционноспособной функциональной группы можно осуществлять реакции, в которых участвуют другие незащищенные реакционноспособные функциональные группы, не воздействуя при этом на защищенную группу; защитные группы можно удалить обычно на последующей стадии, по существу, не затрагивая остальную часть молекулы. См., например, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Широкий спектр подобных способов "защиты", "блокирования" или "маскировки" широко используется и хорошо известен в органическом синтезе. Например, соединение, содержащее две неэквивалентные реакционноспособные функциональные группы, каждая из которых может вступать в реакцию при определенных условиях, можно превратить в производное, чтобы сделать одну из функциональных групп "защищенной" и вследствие этого неактивной в определенных условиях; защищенное таким образом соединение можно использовать в качестве реагента, содержащего фактически только одну реакционноспособную функциональную группу. После завершения целевой реакции (с участием другой функциональной группы) с защищенной группы можно "снять защиту", чтобы вернуть ей ее исходные функциональные свойства.

Например, гидроксильную группу можно защитить в виде простого эфира (-OR) или сложного эфира (-OC(=O)R), например в виде трет-бутилового простого эфира; бензилового, бензгидрилового (дифенилметилового) или тритилового (трифенилметилового) простого эфира; триметилсилилового или трет-бутилдиметилсилилового простого эфира; или ацетилового сложного эфира (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Например, альдегидную или кетонную группу можно защитить в виде ацеталя (R-CH(OR)₂) или кетала (R₂C(OR)₂) соответственно, в которых карбонильная группа (>C=O) превращена в диэфирную (>C(OR)₂), путем взаимодействия, например, с первичным спиртом. Альдегидную или кетонную группу легко регенерировать путем гидролиза с использованием большого избытка воды в присутствии кислоты.

Например, аминную группу можно защитить, например, в виде амида (-NRCO-R) или уретана (-NRCO-OR), например в виде метиламида (-NHCO-CH₃); бензилоксиамида (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); т-бутоксиамида (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-бифенил-2-пропоксиамида (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Fmoc), 9-флуоренилметоксиамида (-NH-Fmoc), 6-нитровератрилоксиамида (-NH-Nvoc), 2-триметилсилилэтилоксиамида (-NH-Teoc), 2,2,2-трихлорэтилоксиамида (-NH-Tric), аллилоксиамида (-NH-Alloc), 2-(фенилсульфонил)этилоксиамида (-NH-Psec); или в подходящих случаях (например, циклические амины) в виде радикала нитроксида (>N-O•).

Например, карбоксильную группу можно защитить в виде сложного эфира, например в виде C₁₋₇-алкилового сложного эфира (например, метилового сложного эфира, трет-бутилового сложного эфира); C₁₋₇-галоалкилового сложного эфира (например, C₁₋₇-тригалоалкилового сложного эфира); три-C₁₋₇-алкилсилил-C₁₋₇-алкилового сложного эфира или C₅₋₂₀-арил-C₁₋₇-алкилового сложного эфира (например, бензилового сложного эфира, нитробензилового сложного эфира); или в виде амида, например в виде метиламида.

Например, тиольную группу можно защитить в виде тиоэфира (-SR), например в виде бензилового тиоэфира; в виде ацетамидометилового тиоэфира (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Пролекарства.

Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или обрабатывать соединение в виде пролекарства. Термин "пролекарство" в настоящем описании относится к соединению, которое, метаболизируясь (например, *in vivo*), превращается в целевое активное соединение. Обычно пролекарство неактивно или менее активно, чем целевое активное соединение, но может обеспечивать преимущества с точки зрения переработки, введения или метаболических свойств.

Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения (например, физиологически приемлемые метаболически неустойчивые сложные эфиры). В процессе метаболизма сложноэфирная группа (-C(=O)OR) отщепляется с образованием активного лекарственного средства. Подобные сложные эфиры можно получить этерификацией, например, любой из групп карбоновой кислоты (-C(=O)OH) в исходном соединении, при помощи, если необходимо, предварительной защиты любых других реакционноспособных групп, присутствующих в исходном соединении, с последующим снятием защиты, если необходимо.

Также некоторые пролекарства активируются ферментативно с образованием активного соединения или соединения, которое, подвергаясь дальнейшим химическим реакциям, приводит к образованию активного соединения (например, как в ADEPT, GDEPT, LIDEPT и т.д.). Например, пролекарство может представлять собой производное сахара или другой гликозидный конъюгат или может представлять собой сложноэфирное производное аминокислоты.

Химический синтез.

В настоящем описании приведены некоторые способы химического синтеза соединений PDP8 согласно настоящему изобретению. Указанные и/или другие широкоизвестные способы можно модифицировать и/или адаптировать известными путями для облегчения синтеза дополнительных соединений в рамках настоящего изобретения.

Композиции.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение PDP8 согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение PDP8 согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Применения.

Соединения согласно настоящему описанию подходят для применения, например, при лечении заболеваний и нарушений, которые облегчаются путем подавления RAF (например, B-RAF), например, таких как пролиферативные нарушения, рак и т.д.

Применение способов подавления RAF (например, B-RAF).

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу подавления функции RAF (например, B-RAF), *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение RAF (например, B-RAF) в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу подавления функции RAF (например, B-RAF) в клетке, *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Согласно одному из вариантов реализации указанный способ осуществляют *in vitro*.

Согласно одному из вариантов реализации указанный способ осуществляют *in vivo*.

Средний специалист в данной области техники способен без труда определить, является ли и/или в какой степени рассматриваемое соединение ингибитором функции RAF (например, B-RAF). Подходящие тесты для определения подавления функции RAF (например, B-RAF) приведены в настоящем описании и/или известны в данной области техники.

Исследования B-RAF.

Активность киназы B-raf измеряли при помощи 4-уровневого каскадного ферментного теста, подобно тому, который описан Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem, Vol. 272, pp. 4378-4383. B-Raf, содержащая мутацию V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) и N-концевую метку MDRGSH6, экспрессировали в клетках SF9 насекомых. Растворимые в поверхностно-активном веществе экстракты указанных клеток разбавляли 1:100 смесью для анализа, содержащей GST-МЕК-Н6 (6,5 мкг/мл) и GST-ERK-Н6 (100 мкг/мл) в буферном растворе, содержащем 800 мкМ АТФ и соответствующие концентрации ингибитора или разбавителя в качестве контроля. Полученную смесь инкубировали до 10 мин при 30°C для активации ERK зависимым от B-Raf образом в каскаде. Затем реакцию останавливали добавлением 20 мМ ЭДТА. Затем определяли степень активации GST-ERK путем добавления части указанной погашенной реакционной смеси к дополнительной реакционной смеси, содержащей МСБ и 100 мкМ АТФ/ $[^{32}\text{P}]$ АТФ. После 12-минутного инкубирования при 30°C определяли включение $[^{32}\text{P}]$ в субстрат МСБ, как меру активности B-raf, путем осаждения фосфорной кислотой и выделения путем фильтрования через фосфоцеллюлозную бумагу p81. % подавления активности киназы B-raf вычисляли и наносили на график для определения концентрации исследуемого соединения, необходимой для подавления 50% активности киназы B-raf (IC_{50}).

Как вариант, активность киназы B-raf измеряли при помощи другого 4-уровневого каскадного ферментного теста. B-Raf, содержащая мутацию V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) и N-концевую метку MDRGSH6, экспрессировали в клетках SF9 насекомых. Растворимые в поверхностно-активном веществе экстракты указанных клеток разбавляли 1:250 смесью для анализа, содержащей GST-МЕК-Н6 (25 мкг/мл), GST-ERK-Н6 (281,25 мкг/мл) и МСБ в буферном растворе, содержащем соответствующие концентрации ингибитора или разбавителя в качестве контроля. Добавляли 0,03 мкл (100 мкМ) АТФ и инкубировали полученную смесь до 10 мин при 30°C для активации ERK зависимым от B-Raf образом в каскаде. Затем определяли степень активации GST-ERK путем добавления 0,033 мкл (100 мкМ) НОТ $^{32}\text{P}\alpha$. После 10-минутного инкубирования при 30°C реакцию останавливали путем выделения части реакционной смеси на фосфоцеллюлозной бумаге p81 и погружения указанной бумаги в 0,4% ортофосфорную кислоту. Включение $[^{32}\text{P}]$ в субстрат МСБ, как меру активности B-raf, определяли при по-

мощи счетчика Packard Scinex counter. % подавления активности киназы B-raf вычисляли и наносили на график для определения концентрации исследуемого соединения, необходимой для подавления 50% активности киназы B-raf (IC₅₀).

Исследование C-RAF.

C-raf (человека) разбавляли в 10× с получением рабочего раствора в 50 мМ Трис рН 7,5, 0,1 мМ ЭГТА, 0,1 мМ ванадата натрия, 0,1% β-меркаптоэтанола, 1 мг/мл БСА. Одна единица равнялась включению 1 нмоль фосфата в минуту в миелиновый основной белок за минуту. В конечном реакционном объеме 25 мкл инкубировали c-raf (5-10 мЕд) с 25 мМ Трис рН 7,5, 0,02 мМ ЭГТА, 0,66 мг/мл миелинового основного белка, 10 мМ ацетата магния, [γ -³³P-АТФ] (специфическая активность прилб. 500 распадов в мин/пмоль, концентрация по необходимости) и соответствующими концентрациями ингибитора или разбавителя в качестве контроля. Реакцию инициировали добавлением Mg²⁺[γ -³³P-АТФ]. После инкубирования в течение 40 мин при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 5 мкл 3% раствора фосфорной кислоты. 10 мкл реакционной смеси наносили на фильтровальную подложку Р30 и промывали 3 раза по 5 мин в 75 мМ фосфорной кислоте и один раз в метаноле с последующим высушиванием и подсчетом для определения активности C-raf. % подавления активности киназы C-raf вычисляли и наносили на график для определения концентрации исследуемого соединения, необходимой для подавления 50% активности киназы C-raf (IC₅₀).

Селективность.

Согласно одному из вариантов реализации соединение PDP8 селективно подавляет одну RAF (например, B-RAF) по сравнению с другой RAF (например, A-RAF и/или C-RAF).

Например, согласно одному из вариантов реализации отношение величины IC₅₀ для B-RAF к величине IC₅₀ для другой RAF (например, A-RAF и/или C-RAF) составляет по меньшей мере 10, более предпочтительно по меньшей мере 100, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1000.

Применение в способах подавления пролиферации клеток и т.д.

Соединения PDP8 согласно настоящему описанию, например, (а) регулируют (например, подавляют) пролиферацию клеток; (б) подавляют развитие клеточного цикла; (в) стимулируют апоптоз или (г) обеспечивают комбинацию одного или нескольких из указанных действий.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу регулирования (например, подавления) пролиферации клеток (например, пролиферации клетки), подавления развития клеточного цикла, стимуляции апоптоза или сочетанию одного или нескольких из указанных действий *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Согласно одному из вариантов реализации указанный способ представляет собой способ регулирования (например, подавления) пролиферации клеток (например, пролиферации клетки) *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения PDP8 согласно настоящему описанию.

Согласно одному из вариантов реализации указанный способ осуществляют *in vitro*.

Согласно одному из вариантов реализации указанный способ осуществляют *in vivo*.

Согласно одному из вариантов реализации соединение PDP8 представлено в виде фармацевтически приемлемой композиции.

Можно воздействовать на любой тип клеток, включая, но не ограничиваясь ими, клетки легкого, желудочно-кишечного тракта (включая, например, кишечник, толстую кишку), груди (молочной железы), яичника, простаты, печени, почки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, мозга и кожи.

Средний специалист в данной области техники легко сможет определить, является или нет исследуемое соединение регулятором (например, ингибитором) пролиферации клеток и т.д. Например, тесты, которые легко можно использовать для оценки активности, которой обладает конкретное соединение, приведены в настоящем описании.

Например, образец клеток (например, из опухоли) можно вырастить *in vitro*, привести указанное соединение в контакт с указанными клетками и наблюдать действие указанного соединения на указанные клетки. В качестве примера "действия" можно определять морфологический статус клеток (например, живые или мертвые и т.д.). Если обнаружено, что соединение оказывает влияние на клетки, это можно использовать как прогностический или диагностический маркер эффективности соединения в способах лечения пациента, являющегося носителем клеток того же клеточного типа.

Применение в терапевтических способах.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению PDP8 согласно настоящему описанию для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Применение для получения лекарственных средств.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения PDP8 согласно настоящему описанию для получения лекарственного средства для применения при лечении.

Согласно одному из вариантов реализации указанное лекарственное средство содержит соединение PDP8.

Способы лечения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения PDP8 согласно настоящему описанию предпочтительно в виде фармацевтической композиции.

Состояния, подвергаемые лечению - состояния, облегчаемые подавлением RAF.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения) лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения, характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией RAF (например, B-RAF) и/или облегчаемого подавлением RAF (например, B-RAF).

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение рака, характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией RAF (например, B-RAF) и/или облегчаемого подавлением RAF (например, B-RAF).

Состояния, подвергаемые лечению - состояния, облегчаемые подавлением PTK.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения) лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения, характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией рецепторной тирозинкиназы (PTK) и/или облегчаемого подавлением рецепторной тирозинкиназы (PTK). Примеры PTK включают ФРФ-Р, Tie, СЭФР-Р и/или Eph, например ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЭФР-Р2 и/или EphB2.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение рака, характеризующегося повышающей регуляцией и/или активацией рецепторной тирозинкиназы (PTK), и/или облегчаемого подавлением рецепторной тирозинкиназы (PTK).

Состояния, подвергаемые лечению - состояния, характеризующиеся ангиогенезом.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения) лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения, характеризующегося несоответствующим, избыточным и/или нежелательным ангиогенезом (в качестве "противоангиогенных средств"). Примеры подобных заболеваний обсуждаются в настоящем описании.

Состояния, подвергаемые лечению - пролиферативные нарушения и рак.

Соединения PDP8 подходят для применения при лечении пролиферативных нарушений (в качестве "противопротиперативных средств"), рака (в качестве "противораковых средств") и т.д.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения) лечение представляет собой лечение пролиферативного нарушения.

Термин "пролиферативное нарушение" в настоящем описании относится к нежелательной или неконтролируемой пролиферации избыточных или патологических клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение пролиферативного нарушения, характеризующегося доброкачественной, предраковой или злокачественной клеточной пролиферацией, включая, но не ограничиваясь ими, неоплазмы, гиперплазии и опухоли (например, гистiocитомы, глиомы, астроцитомы, остеомы), рак (см. ниже), псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных тканей), легочный фиброз, атеросклероз, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в кровеносных сосудах, такую как стеноз или рестеноз после ангиопластики.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение рака.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение: рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака органов желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака щитовидной железы, рака груди, рака яичника, рака эндометрия, рака простаты, рака яичка, рака печени, рака почки, почечноклеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака мозга, глиомы, саркомы, остеосаркомы, рака кости, рака кожи, сквамозного рака, саркомы Капоши, меланомы, злокачественной меланомы, лимфомы или лейкемии.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение карциномы, например карциномы мочевого пузыря, груди, толстой кишки (например, колоректальных карцином, таких как аденокарцинома толстой кишки и аденома толстой кишки), почки, эпидермиса, печени, легкого (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легкого), пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы (например, карцинома экзокринной поджелудочной железы), желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты, кожи (например, сквамозноклеточная карцинома);

опухоли кроветворной ткани лимфоидного происхождения, например лейкемии, острой лимфоцитарной лейкемии, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, нехожжиндской лимфомы, лейкоза ворсистых клеток или лимфомы Буркетта;

опухоли кроветворной ткани миелоидного происхождения, например острой и хронической миело-

генных лейкоми, миелопластического синдрома или промиелоцитарной лейкомии;
 опухоли мезенхимного происхождения, например фибросаркомы или рабдомиосаркомы;
 опухоли центральной или периферической нервной системы, например астроцитомы, нейробластомы, глиомы или шванномы;

меланомы; семиномы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермы; кератоакантомы; фолликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение видов рака, характеризующихся солидными опухолями.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение меланомы или злокачественной меланомы.

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение колоректального рака.

Противораковое действие может возникать по одному или нескольким механизмам, включая, но не ограничиваясь ими, регулирование пролиферации клеток, подавление развития клеточного цикла, подавление ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов), подавление метастазирования (распространения опухоли из места ее образования), подавление инвазии (распространения опухолевых клеток в соседние нормальные структуры) или стимуляции апоптоза (программируемой гибели клеток). Соединения PDP8 согласно настоящему изобретению можно применять для лечения указанных в настоящем описании видов рака вне зависимости от обсуждаемых в настоящем описании механизмов.

Состояния, подвергаемые лечению - пролиферативные нарушения и рак, связанные с RAF.

Виды рака, например, с активирующими мутациями *ras*, *raf* и РЭФР или со сверхэкспрессией *ras*, *raf* и РЭФР, включая любые изоформы указанных белков, могут быть особенно чувствительны к ингибиторам активности RAF (например, В-RAF). Пациенты с активирующими мутациями RAF (например, В-RAF) могут также получать особую пользу от лечения ингибиторами активности RAF (например, В-RAF). Виды рака с другими отклонениями, приводящими к повышающему регулированию сигнального пути *raf*-MEK-ERK, могут также быть особенно чувствительны к лечению ингибиторами активности RAF (например, В-RAF). Примеры подобных отклонений включают конститутивную активацию рецептора фактора роста, сверхэкспрессию одного или нескольких рецепторов факторов роста и сверхэкспрессию одного или нескольких факторов роста.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения) лечение представляет собой лечение пролиферативного нарушения, указанного выше, например рака, характеризующегося:

- (а) активирующими мутациями *ras* или *raf*;
- (б) повышающей регуляцией *ras* или *raf*;
- (в) повышающей регуляцией сигнального пути *raf*-MEK-ERK;
- (г) повышающей регуляцией рецепторов факторов роста, таких как ERBB2 и РЭФР.

Согласно одному из вариантов реализации пролиферативное нарушение характеризуется присутствием клеток со сверхэкспрессией RAF (например, В-RAF) или экспрессией или сверхэкспрессией мутантной *raf* (например, В-RAF). Согласно одному из вариантов реализации пролиферативное заболевание характеризуется присутствием клеток со сверхэкспрессией *raf* (например, В-RAF). Согласно одному из вариантов реализации пролиферативное нарушение характеризуется присутствием клеток с экспрессией или сверхэкспрессией мутантной RAF (например, В-RAF). Согласно одному из вариантов реализации пролиферативное нарушение характеризуется присутствием клеток со сверхэкспрессией RAF (например, В-RAF) или сверхэкспрессией мутантной RAF (например, В-RAF) по сравнению с соответствующими нормальными клетками. Согласно одному из вариантов реализации сверхэкспрессия характеризуется коэффициентом 1,5, 2, 3, 5, 10 или 20.

Согласно одному из вариантов реализации (например, применения в способах терапии, применения для получения лекарственных средств, способов лечения), лечение представляет собой лечение заболевания или нарушения, связанного с мутированными формами RAF (например, В-RAF), такими как, например, мутации, описанные в Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867 и Stratton et al., 2003, опубликованной международной заявке на патент № WO 03/056036.

Состояния, подвергаемые лечению - воспаление и т.д.

Соединения PDP8 подходят для применения для лечения нарушений, связанных с воспалением (в качестве "противовоспалительных средств") и т.д.

Функционирование воспалительных клеток контролируется многими факторами, действие которых опосредуется различными путями сигнальной трансдукции. Хотя некоторые ключевые воспалительные функции опосредуются киназой p38 Мар (например, высвобождение ФНО), другие функции опосредуются другими путями. Путь *raf*-MEK-ERK, в частности, является важным активирующим и пролиферативным сигналом во многих воспалительных клетках. В- и Т-лимфоциты, в частности, требуют активации пути *raf*-MEK-ERK для клональной экспансии и выработки популяций эффекторов (см., например, Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev.. Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12(3), pp. 289-294).

Согласно одному из вариантов реализации лечение представляет собой лечение воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный спондилит, подагрический артрит, травматический артрит, краснушный артрит, псориатический артрит, и другие артритические состояния; болезнь Альцгеймера, синдром токсического шока, воспалительная реакция, вызванная эндотоксином или воспалительное заболевание кишечника; туберкулез; атеросклероз; мышечная дегенерация; синдром Рейтера; подагра; острый синовит; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; граммотрицательный сепсис; респираторный дистресс-синдром у взрослых; церебральная малярия; хроническое воспалительное заболевание легких; силикоз; легочный саркоидоз; болезни резорбции кости; реперфузионное повреждение; реакция трансплантат-против-хозяина; отторжения аллотрансплантатов; лихорадки и миалгии, вызванные инфекциями, такими как грипп, кахексия, особенно кахексия, вторичная по отношению к инфекции или злокачественности, кахексия, вторичная к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД); СПИД; САК (СПИД-ассоциированный комплекс); образование келоидов; образование рубцовой ткани; болезнь Крона; язвенный колит; лихорадка; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); астма; легочный фиброз; бактериальная пневмония.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации лечение представляет собой лечение артритических состояний, включая ревматоидный артрит и ревматоидный спондилит; воспалительного заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Согласно одному предпочтительному варианту реализации лечение представляет собой лечение воспалительного нарушения, характеризующегося пролиферацией Т-клеток (активацией и ростом Т-клеток), например отторжение ткани трансплантата, эндотоксический шок и гломерулонефрит.

Скрининг.

Перед лечением пациент может проходить скрининг для определения, является ли заболевание или нарушение, которым страдает или может страдать указанный пациент, одним из заболеваний, чувствительных к лечению соединением, подавляющим активность RAF (например, B-RAF) или обладающим активностью против РТК (например, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЭФР-Р2, Tie2, EphB2).

Например, биологический образец, взятый у пациента, можно анализировать для определения, является ли заболевание или нарушение, такое как рак, которым страдает или может страдать указанный пациент, одним из заболеваний, характеризующихся повышенной экспрессией или активацией RAF (например, B-RAF), или РТК (например, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЭФР-Р2, Tie2, EphB2), или же является результатом активирующей мутации. Следовательно, пациента можно подвергнуть диагностическому исследованию для определения маркерной характеристики сверхэкспрессии или активации RAF (например, B-RAF), или РТК (например, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЭФР-Р2, Tie2, EphB2), или мутации указанных белков.

В настоящем описании термин "маркер" включает генетические маркеры (включая, например, измерение состава ДНК для идентификации мутаций *raf*, *ras*, MEK, ERK или фактора роста, такого как ERBB2 или РЭФР) и маркеры, характерные для повышающей регуляции *raf*, *ras*, MEK, ERK, рецепторов фактора роста, таких как ERBB2 или РЭФР, включая активность фермента, уровни фермента, состояние фермента (например, фосфорилированный или нет) и уровни мРНК вышеуказанных белков. Способы идентификации и анализа мутаций широко известны. См., например, *Anticancer Research*, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; *Clin. Chem.*, 2002, Vol. 48, p. 428; *Cancer Research*, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957.

Термин "маркер" дополнительно включает генетические маркеры, включая, например, измерение состава ДНК для идентификации мутаций РТК, например ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЭФР-Р2, Tie2 и EphB2. Термин "маркер" также включает маркеры, характерные для повышающей регуляции РТК, включая активность фермента, уровни фермента, состояние фермента (например, фосфорилированный или нет) и уровни мРНК вышеуказанных белков.

Повышающая регуляция включает повышенную экспрессию или сверхэкспрессию, включая амплификацию гена (т.е. многочисленные копии гена), повышенную экспрессию вследствие транскрипционного эффекта, гиперактивность и активацию, включая активацию вследствие мутаций.

Другие опухоли, повышающая регуляция которых протекает через сигнальный путь *raf*-MEK-ERK, также могут быть особенно чувствительны к ингибиторам активности RAF (например, B-RAF). Существует ряд тестов, которые могут идентифицировать опухоли, проявляющие повышающую регуляцию в пути *raf*-MEK-ERK, включая имеющийся в продаже тест MEK1/2 (МАПК киназа) от Chemicon International. Повышающая регуляция может быть обусловлена сверхэкспрессией или активацией рецепторов факторов роста, таких как ERBB2 и РЭФР, или мутантных белков *ras* или *raf*.

Обычные способы скрининга на сверхэкспрессию, повышающую регуляцию или мутации, включают, но не ограничиваются ими, стандартные способы, такие как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или гибридизация in-situ.

При скрининге с использованием ОТ-ПЦР оценивают уровень мРНК вышеуказанных белков в опухоли путем создания кДНК копии указанной мРНК с последующей амплификацией указанной кДНК посредством ПЦР. Способы амплификации ПЦР, выбор праймеров и условия амплификации хорошо

известны специалистам в данной области техники. Манипуляции с нуклеиновой кислотой и ПЦР проводятся при помощи стандартных способов, описанных, например, в Ausubel, F.M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. et al., eds., *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*. 1990 (Academic Press). Методики проведения реакций и манипуляций, в которых участвует нуклеиновая кислота, также описаны в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition. 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). Как вариант, можно применять имеющийся в продаже набор для ОТ-ПЦР (например, Roche Molecular Biochemicals) или методологию, описанную в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529.

Примером методики гибридизации *in-situ* может являться флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см., например, Angerer, 1987, *Meth. Enzymol.*, Vol. 152, p. 649). В целом, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксация анализируемой ткани; (2) прегибридизационная обработка образца для увеличения доступности целевой нуклеиновой кислоты и уменьшения неспецифического связывания; (3) гибридизация смеси нуклеиновых кислот с получением нуклеиновой кислоты в биологической структуре или ткани; (4) постгибридизационные промывки для удаления фрагментов нуклеиновых кислот, не связанных при гибридизации, и (5) детектирование гибридизованных фрагментов. Зонды, применяемые в подобных целях, обычно помечают, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерами. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например примерно от 50, 100 или 200 нуклеотидов примерно до 1000 или более нуклеотидов, чтобы обеспечить специфическую гибридизацию с целевой нуклеиновой кислотой(ами) в жестких условиях. Стандартные способы выполнения FISH описаны, например, в Ausubel, F.M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*. 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M.S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview", в *Molecular Diagnosis of Cancer. Methods and Protocols*. 2nd ed. (Series: *Methods in Molecular Medicine*). March 2004, pp. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2).

Как вариант, белковые продукты, экспрессированные мРНК, можно исследовать путем иммунохимического анализа срезов опухолей, твердофазного иммуноанализа на микротитрационных планшетах, вестерн-блоттинга, 2-мерного электрофореза на SDS-полиакриламидном геле, ELISA и другими способами, известными в данной области техники, для детектирования конкретных белков. Способы детектирования могут включать применение сайт-специфических антител, таких как фосфо-raf, фосфо-ERK, фосфо-МЕК или фосфотирозин. Кроме биопсий опухолей можно использовать другие образцы, включающие плевральную жидкость, перитонеальную жидкость, биопсии стула, мокроту, кровь (выделение и обогащение распространяющихся опухолевых клеток).

Кроме того, мутантные формы raf, РЭФР или gas можно идентифицировать прямым секвенированием, например, биопсий опухолей, с использованием ПЦР и способов секвенирования продуктов ПЦР непосредственно, например, при помощи способов согласно настоящему описанию. Можно применять указанные и другие широкоизвестные методики детектирования сверхэкспрессии, активации или мутаций.

Также можно измерить отклоняющиеся от нормы уровни белков, таких как raf, gas и РЭФР, при помощи обычных ферментных тестов, например тестов на raf согласно настоящему описанию.

Альтернативные способы измерения сверхэкспрессии или активации киназ ФРФ-Р, Tie, СЭФР-Р или Eph, в частности СЭФР-Р, включая изоформы указанного белка, включают измерение плотности микрососудов. Указанную плотность можно измерить, например, с использованием способов, описанных Orre and Rogers, 1999, *Int. J. Cancer*. Vol. 84(2), pp. 101-108. Способы исследования также включают применение маркеров; например, в случае СЭФР-Р маркеры включают CD31, CD34 и CD105 (Mineo et al., 2004, *J. Clin. Pathol.* Vol. 57(6), pp. 591-597).

Лечение.

Термин "лечение" в настоящем описании в контексте лечения заболевания или нарушения относится в целом к лечению и терапии как человека, так и животного (например, в ветеринарии), при котором достигается некий желаемый терапевтический эффект, например, подавление развития заболевания или нарушения, и включает уменьшение скорости развития, остановку развития, облегчение симптомов заболевания или нарушения, облегчение заболевания или нарушения и излечение заболевания или нарушения. Также указанный термин включает лечение как профилактическую меру (т.е. профилактику). Например, применение у пациента, у которого еще не развилось заболевание или нарушение, но имеется риск развития заболевания или нарушения, включено в термин "лечение".

Например, лечение включает профилактику рака, уменьшение заболеваемости раком, облегчение симптомов рака и т.д.

Термин "терапевтически эффективное количество" в настоящем описании относится к такому количеству соединения или вещества, композиции или дозированной формы, содержащей соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соразмерного с разумным соотношением риск/польза, при введении в соответствии с выбранной схемой лечения.

Комбинированная терапия.

Термин "лечение" включает комбинированные виды лечения и терапии, при которых комбинируют два или несколько видов лечения или терапии, например, последовательно или одновременно. Например,

соединения согласно настоящему описанию можно также применять в комбинированной терапии, например, совместно с другими агентами, например цитотоксическими агентами, противораковыми агентами и т.д. Примеры лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, антитела (например, как в случае иммунотерапии), пролекарства (например, как в случае фотодинамической терапии, GDEPT, ADEPT и т.д.); хирургию; радиационную терапию; фотодинамическую терапию; генотерапию; и контролируемые режимы питания.

Например, может быть выгодно комбинировать лечение соединением согласно настоящему описанию с одним или несколькими другими (например, 1, 2, 3 или 4) агентами или видами терапии, регулирующими рост клеток или выживаемость или дифференцировку посредством другого механизма, тем самым обеспечивая лечение некоторых других характерных признаков развития рака.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению согласно настоящему описанию в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, как описано ниже.

Примеры дополнительных терапевтических агентов, которые можно вводить вместе (или одновременно, или в различные периоды времени) с соединениями согласно настоящему описанию, включают:

- (а) ингибиторы топоизомеразы I;
- (б) антиметаболиты;
- (в) агенты, действующие на тубулин;
- (г) ингибиторы связывания ДНК и ингибиторы топоизомеразы II;
- (д) алкилирующие агенты;
- (е) моноклональные антитела;
- (ж) антигормоны;
- (з) ингибиторы сигнальной трансдукции;
- (и) ингибиторы протеасомы;
- (к) метилтрансферазы ДНК;
- (л) цитокины и ретиноиды.

Конкретная комбинация остается на усмотрение лечащего врача, выбирающего дозировки на основании своих общих знаний и схем дозирования, известных квалифицированному практикующему специалисту.

Агенты (т.е. соединения согласно настоящему описанию плюс один или несколько других агентов) можно вводить одновременно или последовательно, при этом возможно введение по индивидуально изменяемым схемам дозирования и посредством различных путей. Например, при последовательном введении агенты можно вводить через короткие интервалы времени (например, в течение 5-10 мин) или через более длительные интервалы (например, через 1, 2, 3, 4 или более часов один после другого, или даже через более длительные периоды времени, если это необходимо), соразмеряя точную схему дозирования со свойствами терапевтического агента(ов).

Агенты (т.е. соединения согласно настоящему описанию плюс один или несколько других агентов) можно вместе включить в состав единой дозированной формы или как вариант отдельные агенты можно приготовить в виде отдельных составов и представить вместе в виде набора, возможно, вместе с инструкциями по применению указанных агентов.

Другие применения.

Соединения PDP8 согласно настоящему описанию можно также применять в качестве добавок к культуре клеток для подавления функции RAF (например, B-RAF), например для подавления пролиферации клеток и т.д.

Соединения PDP8 согласно настоящему описанию можно также применять как часть исследования *in vitro*, например, для определения, получит ли рассматриваемый организм-хозяин пользу от лечения рассматриваемым соединением.

Соединения PDP8 согласно настоящему описанию можно также применять в качестве стандарта, например, в исследовании для идентификации других соединений, других ингибиторов функции RAF (например, B-RAF), других антипролиферативных агентов, других противораковых агентов и т.д.

Наборы.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к набору, содержащему (а) соединение PDP8 согласно настоящему описанию или композицию, содержащую соединение PDP8 согласно настоящему описанию, например предпочтительно представленные в подходящем контейнере и/или в подходящей упаковке; и (б) инструкции по применению, например письменные инструкции по введению соединения или композиции.

Письменные инструкции могут также включать список показаний, при которых активный ингредиент является подходящим для лечения.

Пути введения.

Соединение PDP8 или фармацевтическую композицию, содержащую соединение PDP8, можно вводить субъекту с помощью любого традиционного пути введения, системно/периферически или местно (например, в месте желаемого действия).

Пути введения включают, но не ограничиваются ими, пероральный (например, путем приема внутрь); трансбуккальный; сублингвальный; чрескожный (включая, например, при помощи пластыря, повязки и т.д.); чресслизистый (включая, например, при помощи наклейки, пластыря и т.д.); интраназальный (например, при помощи назального спрея); глазной (например, при помощи глазных капель); легочный (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, при помощи суппозитория или клизмы); вагинальный (например, при помощи пессария); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожную, внутривоковую, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсульную, субкапсульную, внутриглазничную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную и надчревную; путем имплантации депо или резервуара, например подкожно или внутримышечно.

Субъект/пациент.

Субъект/пациент может представлять собой хордовое, позвоночное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбат), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышиных (например, мышь), зайцеобразных (например, кролик), птичьих (например, птицу), псовых (например, собаку), кошачьих (например, кошку), лошадиных (например, лошадь), свиных (например, свинья), овечьих (например, овца), бычьих (например, корова), примата, обезьяноподобное (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартишку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект/пациент может находиться в любой из форм своего развития, например в виде плода.

Согласно предпочтительному варианту реализации субъект/пациент представляет собой человека.

Составы.

Хотя соединение PDP8 возможно вводить отдельно, предпочтительно представить его в виде фармацевтического состава (например, композиции, препарата, лекарственного средства), содержащего по меньшей мере одно соединение PDP8 согласно настоящему описанию совместно с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, фармацевтически приемлемые носители, разбавители, наполнители, адъюванты, наполнители, буферные средства, консерванты, антиокислители, смазывающие вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества (например, смачивающие агенты), маскирующие агенты, красители, ароматизаторы и подсластители. Составы могут дополнительно содержать другие активные агенты, например другие терапевтические или профилактические агенты.

Так, согласно настоящему изобретению также предложены фармацевтические композиции, как определено выше, и способы получения фармацевтической композиции, включающие смешивание по меньшей мере одного соединения PDP8 согласно настоящему описанию с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например носителями, разбавителями, формообразующими и т.д. Если состав приготовлен в виде отдельных единиц (например, таблеток и т.д.), каждая единица содержит заранее заданное количество (дозировку) соединения.

Термин "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании относится к соединениям, ингредиентам, материалам, композициям, дозированным формам и т.д., которые с точки зрения обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями рассматриваемого субъекта (например, человека), не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соразмерны с разумным соотношением риск/польза. Каждый носитель, разбавитель, наполнитель и т.д. должен также быть "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава.

Подходящие носители, разбавители, наполнители и т.д. можно найти в стандартных фармацевтических пособиях, например Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005.

Составы можно приготовить любыми способами, широко известными в области фармацевтики. Указанные способы включают стадию объединения соединения с носителем, представляющим собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, составы готовят путем равномерного и тщательного объединения соединения с носителями (например, жидкими носителями, тонкоизмельченным твердым носителем и т.д.) и затем, если необходимо, придания продукту формы.

Состав можно приготовить с обеспечением быстрого или медленного высвобождения; немедленного, отложенного, замедленного или отсроченного высвобождения или комбинации указанных типов высвобождения.

Составы могут подходящим образом иметь форму жидкостей, растворов (например, водных, неводных), суспензий (например, водных, неводных), эмульсий (например, масло-в-воде, вода-в-масле), эликсиров, сиропов, электуариев, полосканий, капель, таблеток (включая, например, таблетки, покрытые оболочкой), гранул, порошков, леденцов, пастилок, капсул (включая, например, твердые и мягкие жела-

тиновые капсулы), саше, пилюль, ампул, болусов, суппозиторий, пессариев, тинктур, гелей, паст, мазей, кремов, лосьонов, масел, пен, спреев или аэрозолей.

Составы можно подходящим образом изготовить в виде пластыря, клейкого пластыря, бинта, повязки и т.п., пропитанных одним или несколькими соединениями и, возможно, одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, включая, например, усилители проникновения, просачивания и поглощения. Составы можно также подходящим образом изготовить в виде депо или резервуара.

Соединение можно растворить, суспендировать или смешать с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Соединение может быть представлено в липосоме или другой микрочастице, разработанной таким образом, чтобы обеспечить направленное воздействие соединения, например, на компоненты крови или один или несколько органов.

Составы, подходящие для перорального введения (например, путем приема внутрь), включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло-в-воде, вода-в-масле), эликсиры, сиропы, электуарии, таблетки, гранулы, порошки, капсулы, саше, пилюли, ампулы, болусы.

Составы, подходящие для трансбуккального введения, включают полоскания, леденцы, пастилки, а также пластыри, клейкие пластыри, депо и резервуары. Леденцы обычно содержат соединение в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте. Пастилки обычно содержат соединение в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик. Полоскания обычно содержат соединение в подходящем жидком носителе.

Составы, подходящие для сублингвального введения, включают таблетки, леденцы, пастилки, капсулы и пилюли.

Составы, подходящие для перорального чресслизистого введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло-в-воде, вода-в-масле), полоскания, леденцы, пастилки, а также пластыри, клейкие пластыри, депо и резервуары.

Составы, подходящие для неперорального чресслизистого введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло-в-воде, вода-в-масле), суппозитории, пессарии, гели, пасты, мази, кремы, лосьоны, масла, а также пластыри, клейкие пластыри, депо и резервуары.

Составы, подходящие для чрескожного введения, включают гели, пасты, мази, кремы, лосьоны и масла, а также пластыри, клейкие пластыри, бинты, повязки, депо и резервуары.

Таблетки можно изготовить обычными средствами, например прессованием или отливкой, возможно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготовить прессованием в подходящем устройстве соединения в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно, в смеси с одним или несколькими связующими веществами (например, повидоном, желатином, гуммиарабиком, сорбитом, трагакантом, гидроксипропилметилцеллюлозой); наполнителями или разбавителями (например, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, гидрофосфатом кальция); смазывающими веществами (например, стеаратом магния, тальком, диоксидом кремния); дезинтегрантами (например, натрия крахмала гликолятом, сшитым повидоном, сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозой); поверхностно-активными, или диспергирующими, или смачивающими веществами (например, лаурилсульфатом натрия); консервантами (например, метил-п-гидроксибензоатом, пропил-п-гидроксибензоатом, сорбиновой кислотой); вкусоароматическими добавками; усилителями вкуса и запаха и подсластителями. Литые таблетки можно изготовить путем литья в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение содержащегося в указанных таблетках соединения, с использованием, например, гидроксипропилцеллюлозы в различных соотношениях для получения желаемого профиля высвобождения. Таблетки могут иметь оболочку, например, для воздействия на высвобождение, например энтеросолюбильное покрытие, для обеспечения высвобождения в отделах желудочно-кишечного тракта, отличных от желудка.

Мази обычно готовят из соединения и парафиновой или водорастворимой мазевой основы.

Кремы обычно готовят из соединения и кремовой основы типа масло-в-воде. При желании, водная фаза крема может содержать, например, по меньшей мере 30 мас.% многоосновного спирта, т.е. спирта, содержащего две или более гидроксильных группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль, и смеси указанных спиртов. Составы для наружного применения могут при желании содержать соединение, улучшающее всасывание или проникновение соединения через кожу или другие пораженные области. Примеры указанных усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Эмульсии обычно готовят из соединения и масляной фазы, которая может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент) или может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или с жиром и маслом вместе. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор входит в

состав вместе с липофильным эмульгатором, действующим как стабилизатор. Также предпочтительно включать вместе жир и масло. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него(них) образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и/или жиром образуют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов.

Подходящие эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий включают Твин 60, Спан 80 цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на получении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость соединения в большинстве масел, которые можно применять в фармацевтических эмульсионных составах, может быть очень низкой. Поэтому крем предпочтительно должен быть нежирным, не образующим пятен и легко смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать протекания из тюбиков или контейнеров. Можно применять линейные или разветвленные моно- и диалкиловые сложные эфиры, такие как диизоадипинат, изоцетилстеарат, сложный эфир пропиленгликоля и кокосовых жирных кислот, изопропилмирилат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь разветвленных сложных эфиров, известную как Crodamol CAP, при этом три последних сложных эфира являются предпочтительными. Их можно применять отдельно или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. Как вариант, можно применять липиды с высокой температурой плавления, такие как белый вазелин, и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Составы, подходящие для интраназального введения, в которых носитель представляет собой жидкость, включают, например, назальный спрей, капли в нос или для аэрозольного введения при помощи небулайзера, включая водные или масляные растворы соединения.

Составы, подходящие для интраназального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают, например, составы, представленные в виде крупнодисперсного порошка с размером частиц, например, в диапазоне примерно от 20 примерно до 500 мкм, которые вводят тем же образом, как нюхают табак, т.е. при помощи быстрой ингаляции через носовой ход из контейнера с порошком, располагаемого близко к носу.

Составы для легочного введения (например, при помощи ингаляционной или инсуффляционной терапии) включают составы, представленные в виде аэрозольного спрея в упаковке под давлением с использованием подходящего пропеллента, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

Составы, подходящие для глазного введения, включают глазные капли, в которых соединение растворено или суспендировано в подходящем носителе, особенно водный раствор соединения.

Составы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы, например кокосовое масло или салицилат, или в виде раствора или суспензии для лечения при помощи клизмы.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, помимо соединения, носители, известные в данной области техники в качестве подходящих.

Составы, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции), включают водные или неводные изотонические, апиrogenные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых соединение растворено, суспендировано или представлено иным образом (например, в липосоме или другой микрочастице). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферные вещества, консерванты, стабилизаторы, бактериостатические агенты, суспендирующие агенты, загустители и растворенные вещества, делающие состав изотоническим по отношению к крови (или другой соответствующей физиологической жидкости) предполагаемого реципиента. Примеры наполнителей включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п. Примеры подходящих изотонических носителей для применения в подобных составах включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера или раствор Рингера с лактатом для инъекций. Обычно концентрация соединения в жидкости составляет примерно от 1 нг/мл примерно до 10 мкг/мл, например примерно от 10 нг/мл примерно до 1 мкг/мл. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых запечатанных контейнерах, например ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требуя только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Дозировка.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что соответствующие дозировки соединений PDP8 и композиций, содержащих соединения PDP8, могут изменяться от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозировки будет в общем случае связано с нахождением оптимального соотношения терапевтической пользы по отношению к любому риску или нежелательным побочным эффектам. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность конкретного соединения PDP8, путь введения, время введения, скорость выведения соедине-

ния PDP8, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации, тяжесть заболевания или нарушения, и вид, пол, возраст, массу, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента. Количество соединения PDP8 и путь введения в конечном итоге будет находиться в компетенции терапевта, ветеринара или лечащего врача, хотя в общем случае дозировку выбирают таким образом, чтобы получить локальные концентрации в месте действия, обеспечивающие желаемый эффект, не вызывая при этом существенных вредных или разрушительных побочных эффектов.

Введение можно осуществлять в виде одной дозы, непрерывно или периодически (например, отдельными дозами через подходящие интервалы) на протяжении курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки введения хорошо известны специалистам в данной области техники и могут изменяться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевых клеток, на которые направлено лечение, и субъекта, подвергаемого лечению. Можно осуществлять однократное или многократные введения при уровне и режимах дозирования, определяемых лечащим терапевтом, ветеринаром или клиницистом.

В общем случае, подходящая доза соединения PDP8 находится в диапазоне примерно от 10 мкг примерно до 250 мг (более обычно примерно от 100 мкг примерно до 25 мг) на 1 кг массы тела субъекта в сутки. Если соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство и т.п., вводимое количество вычисляют на основании исходного соединения с пропорциональным увеличением фактически применяемой массы.

Примеры

Следующие примеры приведены только для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, охарактеризованного в настоящем описании.

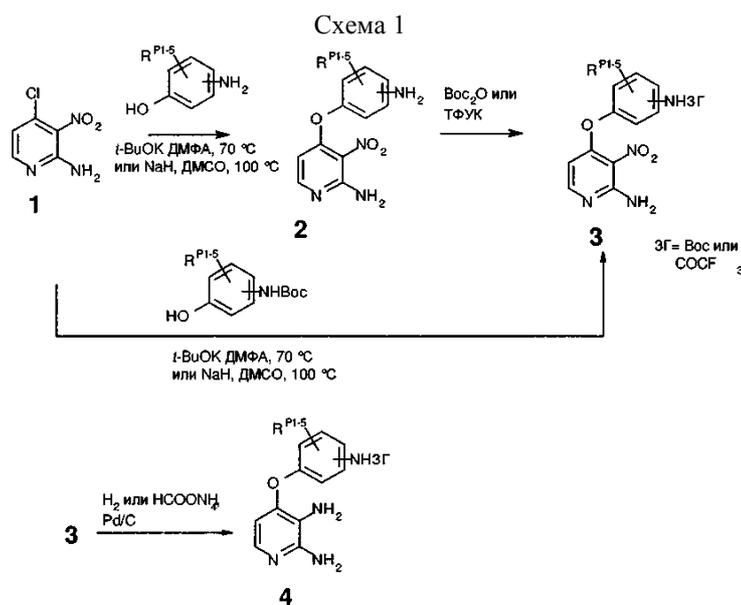
Химический синтез

В настоящем описании приведены некоторые способы химического синтеза соединений согласно настоящему изобретению. Эти и/или другие широкоизвестные способы можно модифицировать и/или адаптировать известным образом для облегчения синтеза дополнительных соединений в рамках настоящего изобретения.

Описания основных лабораторных способов и методик, подходящих для получения соединений согласно настоящему описанию, приведены в Voqel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1989 (Editors: Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G., Tatchell, A.R.) (опубликована Longmann, UK).

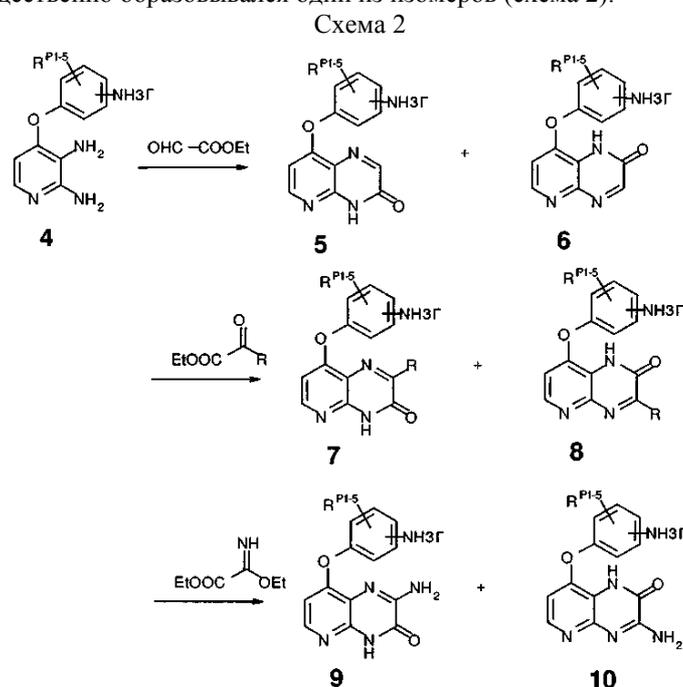
Способы синтеза пиридиновых соединений, в частности, описаны в Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1998, Joule, J.A, Mills, R. and Smith, G.F. (опубликована Chapman & Hall, UK).

Многие соединения согласно настоящему изобретению можно получить через ключевое промежуточное соединение (2), в ароматическое кольцо которого легко можно вводить заместители. Указанное промежуточное соединение можно получить из имеющегося в продаже исходного вещества 4-хлор-3-нитропиридин-2-амин (1) и замещенных аминофенолов. Соединения 2 затем селективно защищают по аминогруппе, например, при помощи карбамата Вос или трифторацетамида с получением промежуточных соединений (3). Промежуточные соединения (3) также можно получить непосредственно из 4-хлор-3-нитропиридин-2-амин (1) и N-Вос-защищенных аминофенолов. Нитрогруппу защищенного промежуточного соединения (3) можно восстановить до аминогруппы при помощи Pd/C и формиата аммония или водорода до другого ключевого промежуточного диаминосоединения (4). Пример указанного способа проиллюстрирован на следующей схеме 1. На схемах 1-9 и 11 ниже $-R^{P1-5}$ означает или $-(R^{PH1})_n$, или конденсированное бензольное кольцо (с образованием группы нафталина), содержащее $-(R^{PH1})$

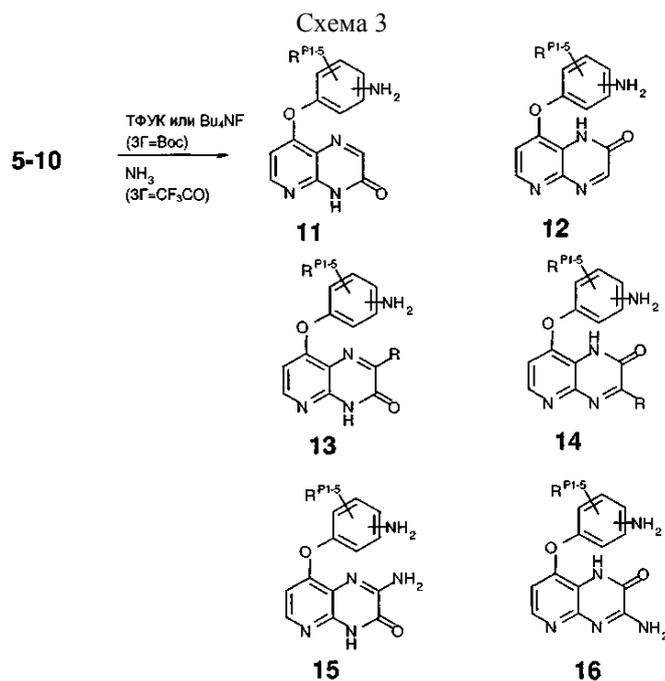


Отметим, что соединения с замещенными или незамещенными фенильными группами были синтезированы и описаны в настоящем описании. Следующие схемы проиллюстрированы с использованием незамещенного фенила или конкретным образом замещенного фенила, но следует понимать, что указанные способы также подходят для получения соединений с замещенными (или замещенными различным образом) фенильными кольцами.

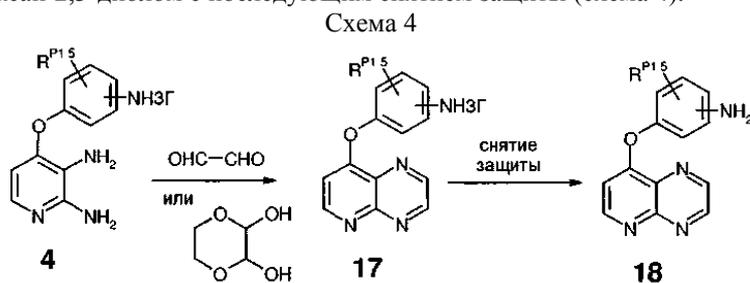
Пиридопиразиноны можно получить из промежуточного соединения 4 путем взаимодействия с этиоглиоксалатом, этилпируватом или подобными α -кетосложными эфирами. Оба изомера 5 и 6 можно получить при взаимодействии 4 с этилглиоксалатом. Аналогично, два изомера (7 и 8) можно получить при взаимодействии 4 с этилпируватом ($R = -Me$), этилтрифторпируватом ($R = -CF_3$), этил-3-бром-2-оксопропанатом ($R = -CH_2Br$) или другими возможно замещенными алкил-2-оксосложными эфирами. Аминопирдопиразиноны 9 и 10 можно получить из промежуточного соединения 4 при взаимодействии с этил-2-этокси-2-иминоацетатом. На соотношение двух изомеров можно влиять путем выбора растворителей, чтобы преимущественно образовывался один из изомеров (схема 2).



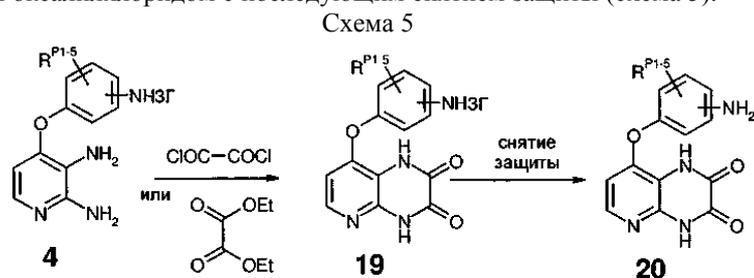
Снятие защитных групп (3Г) при помощи ТФУК или тетрабутиламмонийфторида (для защитных групп Вос) или аммиака (для трифторацетамида) приводит к получению общих промежуточных соединений 11-16 (схема 3).



Пиридопиазины 18 можно получить из промежуточного соединения 4 при взаимодействии с глиоксалем или 1,4-диоксан-2,3-диолом с последующим снятием защиты (схема 4).

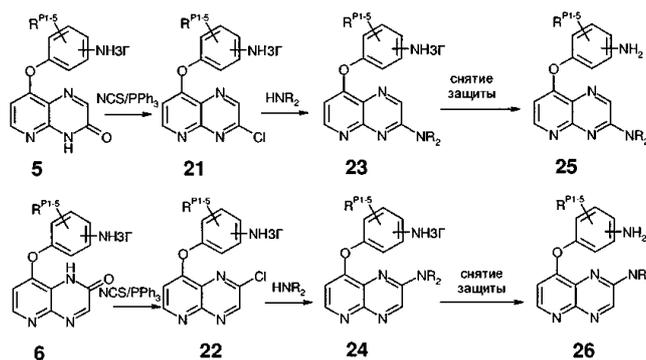


Пиридопиазиндионы 20 можно получить из промежуточного соединения 4 при взаимодействии с диэтилоксалатом или оксалилхлоридом с последующим снятием защиты (схема 5).



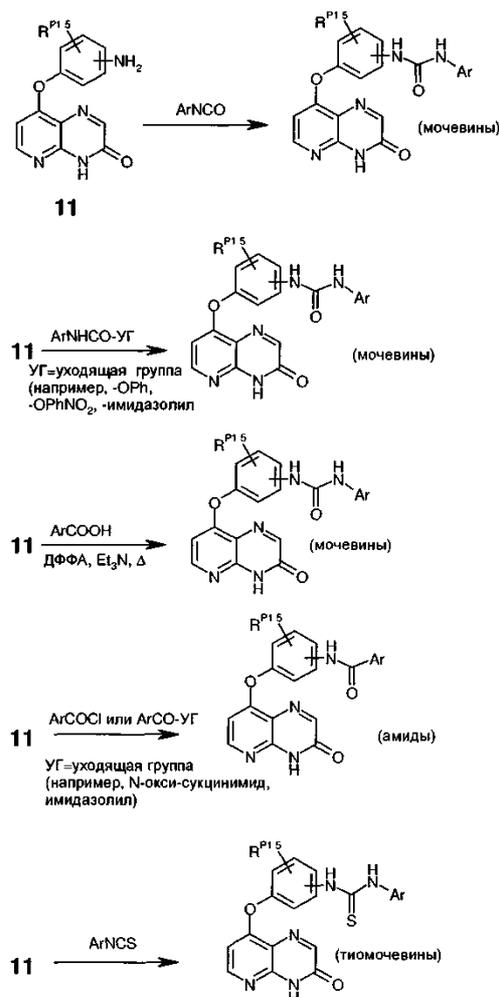
Аминопиридопиазины 25 и 26 можно получить из промежуточных соединений 5 и 6. Карбонильную группу пиазинона можно превратить в хлорпиазиновые промежуточные соединения 21 или 22 при помощи POCl_3 или NCS/PPh_3 , затем в аминопиазины 23 или 24 с использованием аммиака или первичного или вторичного амина. Снятие защиты обеспечивает получение общих промежуточных соединений 25 или 26 (схема 6).

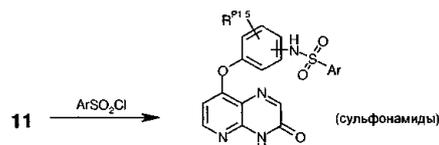
Схема 6



Указанные общие промежуточные соединения (11-16, 18, 20, 25, 26) можно затем использовать для получения ряда соединений с различными линкерными группами L и различными концевыми группами A. Например, ключевое промежуточное соединение 11 может взаимодействовать с активированными карбоновыми кислотами или хлорангидридами с образованием амидов (NHCO), или с изоцианатами или активированными карбаматами с образованием мочевины (NHCONH). Изоцианаты также можно получить *in situ* при взаимодействии карбоновой кислоты, например, с ДФФА (дифенилфосфилазид) и перегруппировке Курциуса соответствующего азида при нагревании. Ключевое промежуточное соединение 11 также может взаимодействовать с изотиоцианатами с образованием тиомочевин (NHCSNH) и сульфонирилхлоридами с образованием сульфонамидов (SO₂NH). Примеры указанных способов проиллюстрированы на следующей схеме (схема 7).

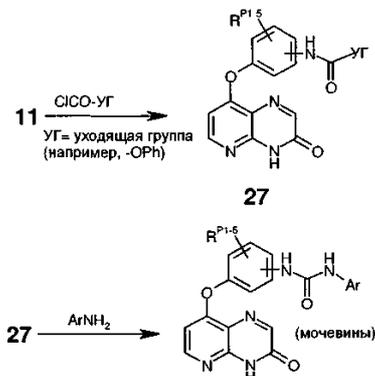
Схема 7





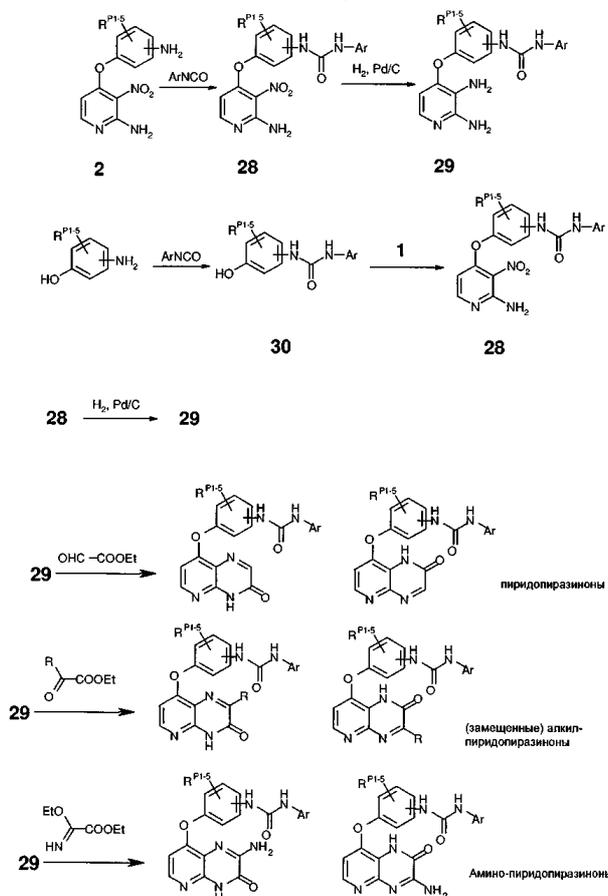
Как вариант, положение, по которому расположена аминогруппа в общем промежуточном соединении 11, можно активировать, например, путем взаимодействия с фенилхлорформиатом. Полученный таким образом активированный карбамат можно затем подвергнуть взаимодействию с ароматическими аминами с образованием соответствующих мочевины, как проиллюстрировано на схеме 8.

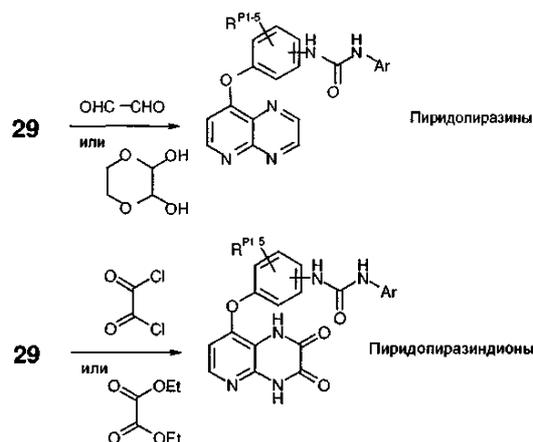
Схема 8



Альтернативной стратегией является проведение реакций, описанных на схемах 7 и 8 (образование мочевины или амида), с нитро-аминопромежуточным соединением 2 перед циклизацией. Аналогично, аминофенолы могут взаимодействовать с изоцианатами, образуя промежуточное соединение 30, которое затем подвергают сочетанию с 1 с образованием 28. Пример подобного подхода приведен для мочевиного линкера на схеме 9. Подобные способы можно использовать для соединений с другими линкерами.

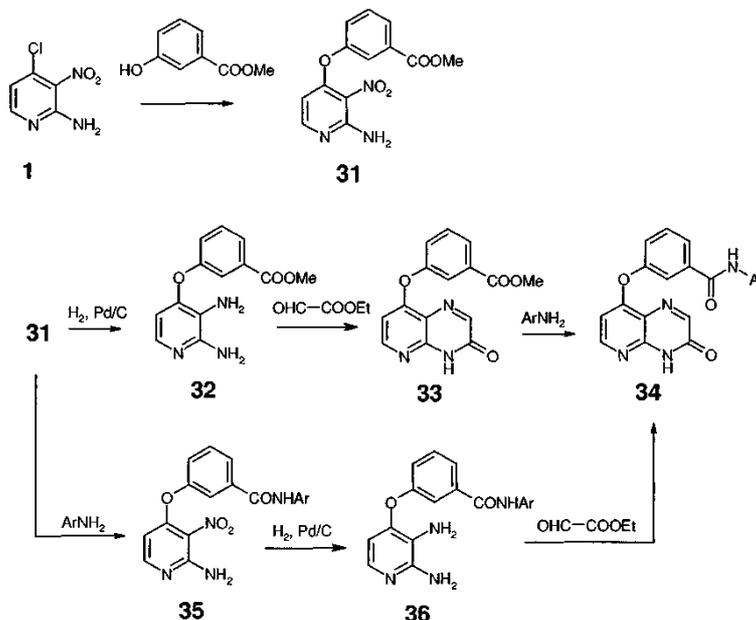
Схема 9





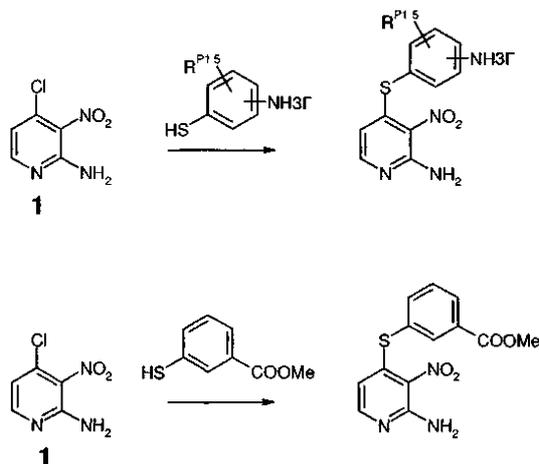
Соединения с обратным амидным линкером можно получить при взаимодействии исходного вещества 1 с гидроксилбензойными кислотами. Например, соединение 1 может взаимодействовать с метил-3-гидроксibenзоатом, образуя промежуточное соединение 31. Указанное промежуточное соединение можно восстановить до промежуточного диаминосоединения 32 и циклизовать с получением одной из структур, описанных на схемах 2, 4-6, а затем провести реакцию с арильным или гетероарильным амином с получением конечного продукта. В качестве примера показано получение пиридопиразинона 34 через промежуточный сложный эфир 33. Как вариант, промежуточное соединение 31 может взаимодействовать с ариламином с образованием 35, которое восстанавливают до диамина 36 и подвергают циклизации с получением того же продукта 34 (схема 10).

Схема 10



Соединения, содержащие другие линкеры между шарнирно-связанной бициклической системой и средним кольцом, можно получить при взаимодействии исходного вещества 1, например, с меркаптоанилинами, аминоканилинами или меркаптобензойными сложными эфирами, как показано на схеме 11. Полученные указанным способом промежуточные соединения можно затем превратить в ингибиторы, содержащие те же структуры, которые описаны для соединений с O-линкером, используя способы, подобные показанным на схемах 1-10.

Схема 11

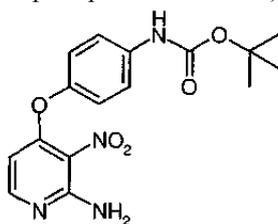


Химический синтез.

Все исходные вещества, реактивы и растворители для проведения реакций имели чистоту ч.д.а. (reagent grade) и использовались в таком виде, как были куплены. Хроматографические растворители имели чистоту, подходящую для ВЭЖХ (HPLC grade), и использовались без дополнительной очистки. Реакции контролировали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием тонкослойных силикагелевых пластин Merck silica gel 60 F-254. Колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле Merck silica gel 60 (0,015-0,040 мм) или на одноразовых силикагелевых колонках Isolute Flash Si и Si II. Препаративную ТСХ проводили или на пластинах для ТСХ с заранее нанесенным покрытием Macherey-Nagel [809 023] SIL G-25 UV₂₅₄, или на препаративных пластинах для ТСХ с заранее нанесенным покрытием Analtech [2015], 2000 мкм с UV₂₅₄. Анализы ЖХ-МС проводили на ВЭЖХ-системе Micromass LCT/Water's Alliance 2795 с колонкой Discovery 5 мкм, C18, 50×4,6 мм внутр. диам. от Supelco при температуре 22°C с использованием следующих систем растворителей: растворитель А: метанол; растворитель В: 0,1% муравьиная кислота в воде, расход 1 мл/мин. Исходный градиент 10% А/90% В от 0-0,5 мин, затем от 10% А/90% В до 90% А/10% В от 0,5 до 6,5 мин и продолжая при 90% А/10% В до 10 мин. С 10-10,5 мин градиент меняли на обратный до 10% А/90% В и оставляли указанные концентрации неизменными до истечения 12 мин. УФ-детектирование осуществляли при длине волны 254 нм, а ионизация представляла собой ионизацию электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов. Молекулярную массу сканировали в диапазоне 50-1000. Образцы подавали в виде 1 мг/мл раствора в ДМСО или метаноле с инъецируемым объемом 3 мкл при частичном заполнении петли. Спектры ЯМР регистрировали в ДМСО-d₆ на спектрометре Bruker Advance 500 МГц.

(I) Сочетание 2-амино-3-нитро-4-хлорпиридина с фенолятами.

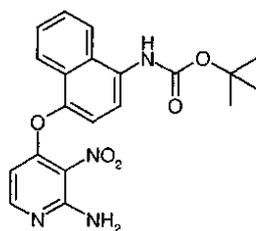
Синтез 1 трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)фенилкарбамат



Способ А1. трет-Бутил-4-гидроксифенилкарбамат (3,63 г, 17,4 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (150 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (2,62 г, 23,4 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 4-хлор-3-нитропиридин-2-амин (3,0 г, 17,3 ммоль) в виде твердого вещества за один прием, после чего нагревали реакционную смесь при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали водой (1×800 мл) и раствором соли (2×800 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния и выпаривали. Неочищенный продукт подвергали хроматографированию на силикагеле (элюент этилацетат:циклогексан 1:2), получая 4,0 г (выход 63%) трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)фенилкарбамата.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): ¹H-ЯМР, δ (м.д.), J (Гц): 1,54 (9H), 6,04 (д, 1H, J=7,4 Гц), 6,15 (уш, 2H), 7,06 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,44 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,4 Гц). ЖХ-МС (m/z): 347 (M+H, 100).

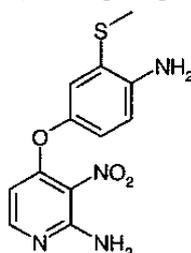
Синтез 2 трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Применяли способ А1 с трет-бутил-4-гидрокси-нафталин-1-илкарбаматом (3,9 г, 15 ммоль), получая трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбамат (5,4 г, выход 90%) после перекристаллизации из дихлорметана.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.д.), J (Гц): 1,58 (с, 9H), 5,92 (д, 1H, J=5,8 Гц), 6,21 (с, 1H), 7,25 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,56 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,62 (т, 1H, J=8,3 Гц), 7,88 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,00 (д, 1H, J=8,3 Гц), ЖХ-МС: m/z 397 (M+H, 100).

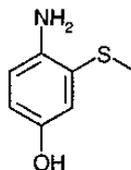
Синтез 3 4-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-3-нитропиридин-2-амин



Способ А2. К сухому ДМСО (5,5 мл) добавляли гидрид натрия (148 мг) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 20 мин в атмосфере Ar . К полученной смеси добавляли 4-амино-3-(метилтио)фенол (573 мг, 3,7 ммоль) и перемешивали полученную смесь еще в течение 10 мин. Затем добавляли 4-хлор-3-нитропиридин-2-амин (3,7 ммоль) и нагревали полученную смесь при 100°C и перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения добавляли воду и трижды экстрагировали полученную смесь EtOAc . Объединенные органические слои промывали сначала насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой, высушивали над MgSO_4 и выпаривали, получая целевое соединение (657 мг, 61%) после очистки при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc -ДХМ, 1:1) в виде красно-коричневого твердого вещества (R_f 0,56, EtOAc -ДХМ 1:1).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,36 (с, 3H, CH_3); 5,18 (с, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Ph}}$), 5,92 (д, 1H, H_{Py} J=5,8 Гц), 6,75 (дд, 1H, H_{Ph} J=8,6 Гц и J=2,1 Гц), 6,81 (дд, 1H, H_{Ph} J=8,7 и J=2,6 Гц), 6,98 (д, 1H, H_{Ph} J=2,6 Гц), 7,07 (уш, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 7,95 (д, 1H, H_{Py} J=5,7 Гц), ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 99,8, 114,7, 119,7, 120,7, 121,4, 121,5, 143,2, 145,1, 152,8, 153,6, 159,9. ЖХ-МС (m/z): 293 (M+H, 100), $\text{vu} = 5,87$ мин.

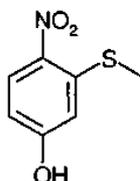
Синтез 4 4-амино-3-(метилтио)фенол



Способ С4. Суспензию порошка железа (220 мг, 4 ммоль) и NH_4Cl (310 мг, 5,8 ммоль) в смеси $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4 мл/1,2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин. Добавляли 3-(метилтио)-4-нитрофенол (185 мг, 1 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 5 ч. После охлаждения до КТ отфильтровывали темную взвесь через целит и промывали MeOH . После удаления растворителя добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь еще раз. Фильтрат промывали последовательно водой и раствором соли, а затем высушивали над MgSO_4 . Удалением растворителя в вакууме получали целевое соединение в виде серо-зеленого порошка (80 мг, выход 53%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,29 (с, 3H, H_{Me}), 4,48 (уш, 2H, NH_2), 6,44 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 6,54 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 6,61 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,58 (уш, 1H, OH). ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,9, 114,7, 115,4, 116,5, 120,1, 139,5, 148,7. ГХ-МС (m/z): 155,09.

Синтез 5 3-(метилтио)-4-нитрофенол

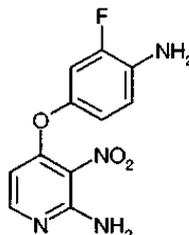


К раствору 3-фтор-4-нитрофенола (2 г, 12,7 ммоль) в сухом ДМФА (67 мл) добавляли порциями 2

экв. тиометоксида натрия (1,78 г, 25,5 ммоль), после чего добавляли 3 экв. карбоната калия (5,27 г, 38,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 23 ч, а затем добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали последовательно водой (60 мл) и раствором соли (60 мл), а затем высушивали над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме, получая целевое соединение (2,12 г, 90%) в виде желтого порошка.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,44 (с, 3H, H_{Me}), 6,72 (д, 1H, H_{аром}, J=9,0 Гц), 6,79 (с, 1H, H_{аром}), 8,19 (д, 1H, H_{аром}, J=9,1 Гц), 11,20 (уш, 1H, OH). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,2, 111,3, 112,0, 128,7, 136,7, 142,0, 162,9.

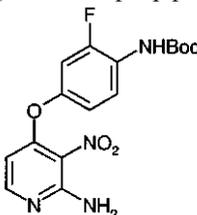
Синтез 6 4-(4-амино-3-фторфенокси)-3-нитропиридин-2-амин



Применяли способ А2 с 4-амино-3-фторфенолом (1,00 г, 7,9 ммоль), получая 1,8 г (выход 86%) 4-(4-амино-3-фторфенокси)-3-нитропиридин-2-амина в виде темного твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,17 (уш, 2H), 5,94 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,75-6,84 (м, 2H), 6,97 (д, 1H, J=11,7 Гц) 7,09 (уш, 1H), 7,96 (д, 1H, J=5,7 Гц). ЖХ-МС (m/z): 235 (M+H, 100).

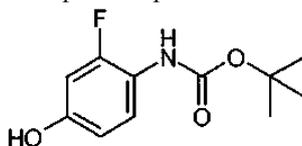
Синтез 7 4-(4-N-(трет-бутоксикарбонил)амино-3-фторфенокси)-3-нитро-2-аминопиридин



Применяли способ А1 с 4-N-Вос-амино-3-фторфенолом (1,2 г, 5,4 ммоль), получая целевое соединение в виде стекловидного желтого твердого вещества (1,9 г, 96%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 6,08 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (уш с, 2H, NH₂), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,04 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 9,03 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 100,7, 108,8 (д, J_{FC}=23,1), 116,2 (д, J_{FC}=3,1), 121,7, 124,3 (д, J_{FC}=12,2), 125,4, 149,4 (д, J_{FC}=10,1), 153,0, 153,3, 153,9, 154,1 (д, J_{FC}=249), 158,6; ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.): -120,7; ЖХ-МС (m/z): 365,0 (M+H, 100).

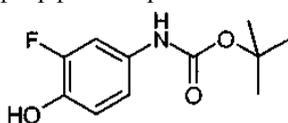
Синтез 8 трет-бутил-2-фтор-4-гидроксибензилкарбамат



Способ В. 4-Амино-3-фторфенол (10,61 г, 83,5 ммоль) добавляли к расплавленной смеси Вос₂O (18,29 г, 83,8 ммоль) и InCl₃ (188 мг, 0,85 ммоль) при 35°C. Полученную черную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч, за указанное время смесь превращалась в густое черное масло. Затем смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и H₂O (200 мл) и продолжали перемешивание в течение 10 мин. Разделяли слои, промывали органический слой H₂O (3×200 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Полученное черное масло растворяли в CH₂Cl₂ (50 мл) и пропускали через колонку с силикагелем. Элюирование 5→7% EtOAc в CH₂Cl₂ давало целевое соединение в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества. Выход: 16,7 г (90%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 6,08 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (уш с, 2H, NH₂), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,04 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 9,03 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 78,6, 102,7 (д, J_{FC}=22,2), 110,8 (д, J_{FC}=2,7), 117,1 (д, J_{FC}=12,6), 127,2, 153,7, 155,5 (д, J_{FC}=11,3), 156,1 (д, J_{FC}=246); ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.): -121,6; ЖХ-МС (m/z): 172,0 (M+H, 100).

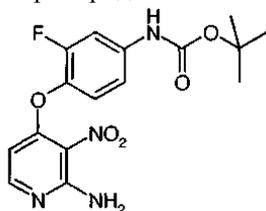
Синтез 9 трет-бутил-4-гидрокси-3-фторфенилкарбамат



Применяли способ В с 4-амино-2-фторфенолом (1,6 г, 12,7 ммоль), получая целевое соединение (1,26 г, 44%) через 1 ч, и очищали при помощи Biotage (EtOAc-ДХМ: 1-1), получая бледно-розовый порошок (R_f 0,86, EtOAc-ДХМ, 1-1).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu); 6,82 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=9,2$ Гц), 6,99 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,29 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=13,5$ Гц), 9,18 (с, 1H, OH), 9,36 (с, 1H, $NH_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,9, 79,9, 107,9, 115,4, 118,5, 132,6, 140,3, 150,4, 152,3. ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -134,62.

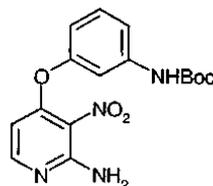
Синтез 10 трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-3-фторфенилкарбамат



Применяли способ А1 с трет-бутил-4-гидрокси-3-фторфенилкарбаматом (1,26 г, 5,5 ммоль), получая через 1 ч перемешивания целевое соединение (1,99 г, 99%) в виде желтого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Bu); 5,98 (д, 1H, N_{pyr} , $J=5,7$ Гц), 7,21 (с, 2H, NH_2), 7,32 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,63 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,02 (д, 1H, N_{pyr} , $J=5,4$ Гц), 9,74 (с, 1H, $NH_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,7, 99,0, 106,3, 114,6, 121,0, 123,5, 133,7, 139,0, 152,6, 153,2, 153,7, 154,0, 158,7. ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -128,76. ЖХ-МС (m/z): 365 ($M+H$, 100), $vu = 2,58$ мин.

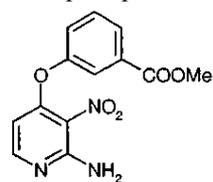
Синтез 11 4-(3-N-(трет-бутоксикарбонил)аминофенокси)-3-нитро-2-аминопиридин



Применяли способ А1 с 3-N-Вос-аминофенолом (1,2 г, 5,4 ммоль), получая целевое соединение в виде стекловидного желтого твердого вещества (1,7 г, 90%).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, $(CH_3)_3C$), 5,36 (с, 2H, NH_2), 6,00 (д, 1H, N_{pyr} , $J=5,7$), 6,77 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=6,9$), 7,32-7,36 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, N_{pyr}), 9,56 (с, 1H, NH); ЖХ-МС (m/z): 346,1 ($M+H$, 100), $vu = 7,10$ мин.

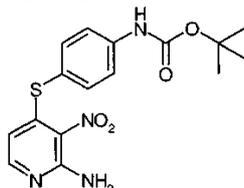
Синтез 12 метиловый эфир 3-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)бензойной кислоты



Применяли способ А1 с метиловым эфиром 3-гидроксибензойной кислоты (800 мг, 4,7 ммоль), получая целевое соединение (760 мг, выход 53%).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м.д.), J (Гц): 3,86 (с, 3H, Me), 6,04 (д, 1H, N_{pyr} , $J=6,0$ Гц), 7,23 (с, 2H, NH_2), 7,52 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 7,63-7,66 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,88 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,04 (д, 1H, N_{pyr}); ЖХ-МС (m/z): 290 ($M+H$, 100).

Синтез 13 трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илтио)фенилкарбамат

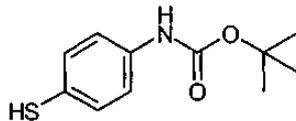


Способ А3. Сухой ДМСО (15 мл) добавляли к NaH (1,24 г в виде 60% дисперсии в минеральном масле, 25,7 ммоль) в круглодонной колбе в атмосфере Ar. Через 5 мин добавляли твердый трет-бутил 4-меркаптофенилкарбамат (6,98 г, 31,0 ммоль) тремя порциями, что приводило к образованию желтого раствора с выделением газа. Через 15 мин перемешивания при КТ добавляли за один прием 4-хлор-3-нитропиридин-2-амин (5,38 г, 31,0 ммоль). Полученный желто-коричневый раствор перемешивали в течение 30 мин и добавляли последовательно EtOAc (150 мл) и H_2O (400 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (3×100 мл), промывали объединенные органические слои один раз насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл), высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха, получая целевое соединение в

виде ярко-желтого твердого вещества. Выход: 11,2 г (количественный).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,49 (с, 9H, трет-Bu), 5,83 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 7,47 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,64 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,87-7,89 (м, 3H), 9,69 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,6, 110,3, 119,4, 121,5, 124,8, 136,4, 141,4, 152,3, 152,5, 153,6, 156,2; ЖХ-МС: 364,0 (M+H, 100); МСВР: m/z вычисл. для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 363,11215; найдено: 363,11261.

Синтез 14 трет-бутил-4-меркаптофенилкарбамат

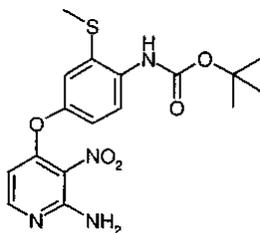


Применяли способ В с 4-аминобензотиолом (8,08 г, 64,5 ммоль), получая целевое соединение. Выход: 14,5 г (100%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 5,08 (с, 1H, SH), 7,17 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,34 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,27 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,1, 79,0, 118,9, 123,4, 129,6, 130,7, 137,2, 140,0, 152,7.

(II) Защита амина группой Вос.

Синтез 15 4-(4-N-(трет-бутоксикарбонил)амино-3-тиометилфенокси)-3-нитро-2-аминопиридин

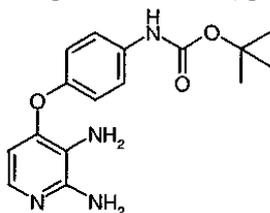


Применяли способ В с 4-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-3-нитропиридин-2-амином (2 г, 6,8 ммоль). После очистки при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc-ДХМ 1-1, затем EtOAc-МеОН: 95-5) получали целевое соединение (2,42 г, 90%) в виде порошка (R_f 0,33, EtOAc-МеОН, 95:5).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 2,81 (с, 3H, CH_3); 6,07 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 7,19 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,35 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,53 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,8 Гц), 7,55 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 8,01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,05 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 9,32 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4. ЖХ-МС (m/z): 393 (M+H, 100), $\text{vu}=7,64$ мин.

(III) Восстановление нитрогруппы в ходе получения общих промежуточных соединений (согласно схеме 1).

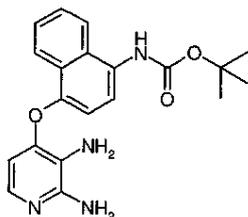
Синтез 16 трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)фенилкарбамат



Способ С1. 1,56 г (4,5 ммоль) трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)фенилкарбамата растворяли в 300 мл смеси 1:1 этанол:этилацетат. Полученный раствор смешивали с H_2 , пропущенным через картридж, содержащий Pd/C, в аппарате H-cube, затем выпаривали, получая 1,26 г (выход 88%) трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)фенилкарбамата в виде белого пенообразного твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.д.), J (Гц): 1,54 (9H, с), 2,90 (4H, уш), 6,60 (1H, уш), 6,17 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,38 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,52 (д, 1H, J=5,8 Гц). ЖХ-МС (m/z): 317 (M+H, 100).

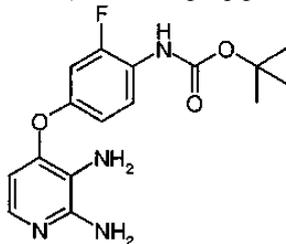
Синтез 17 трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Применяли способ С1 с трет-бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбаматом (3,0 г, 7,6 ммоль) со смесью растворителей МеОН:ТГФ 1:1, получая целевое соединение с количественным выходом (2,4 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.д.), J (Гц): 1,56 (с, 9H), 6,03 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,04 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,33 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,50 (т, 1H, J=7,4 Гц), 7,57 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,77 (уш, 1H), 7,95 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,98 (д, 1H, J=8,2 Гц), ЖХ-МС (m/z): 367 (M+H, 100).

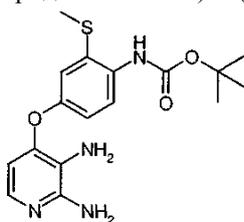
Синтез 18 4-(4-N-(трет-бутоксикарбонил)амино-3-фторфенокси)-2,3-диаминопиридин



Способ С2. Pd/C (1,09 г) добавляли к желтому раствору 4-(4-N-(трет-бутоксикарбонил)амино-3-фторфенокси)-3-нитро-2-аминопиридина (6,20 г, 17,0 ммоль) в EtOAc/EtOH (90/150 мл), перемешивали полученную черную смесь в атмосфере водорода в течение 5 ч и фильтровали через целит. Темно-коричневый фильтрат упаривали досуха, растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и пропускали через силикагелевую колонку. Продукт элюировали EtOAc, собирали фракции, содержащие целевое соединение, и упаривали досуха. Полученное оранжевое масло растворяли в CH_2Cl_2 и добавляли равное количество гексана. Полученный раствор упаривали досуха, получая оранжевую пену. Выход: 4,30 г (76%).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): $\delta=8,82$ (уш с, 1H, NH_{Boc}), 7,47 (т, J=8,5 Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,28 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 6,87 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,76 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,09 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 5,61 (с, 2H, NH_2), 4,47 (с, 2H, NH_2), 1,45 м.д. (с, 9H, трет-Бу); ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6): $\delta = -120,7$ м.д.; ЖХ-МС (m/z): 335,3 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,69$ мин.

Синтез 19 трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбамат



Применяли способ С4 с 4-(4-N-(трет-бутоксикарбонил)амино-3-тиометилфенокси)-3-нитро-2-аминопиридином (12,5 г, 31,8 ммоль), получая целевое соединение (2,07 г, 18%) после очистки при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc-MeOH: 95-5) в виде порошка (R_f 0,33, EtOAc-MeOH, 95:5).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,44 (с, 9H, трет-Бу); 2,39 (с, 3H, CH_3); 5,56 (уш, 2H, NH_2); 6,29 (д, 1H, H_{py} J=6,9 Гц), 6,87 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=8,6 Гц, J=2,7 Гц), 7,06 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,7 Гц), 7,31 (м, 2H, H_{py} J=6,8 Гц + $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56 (уш, 2H, NH_2, py), 8,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4. ЖХ-МС (m/z): 362 (M+H, 100), $\text{vu} = 3,04$ мин.

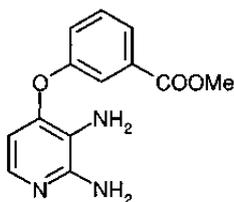
Синтез 20 4-(3-N-(трет-бутоксикарбонил)аминофенокси)-2,3-диаминопиридин



Применяли способ С2 с 4-(3-N-(трет-бутоксикарбонил)аминофенкси)-2-амино-3-нитропиридином (2,5 г, 7,2 ммоль), получая целевое соединение в виде коричневого стекловидного твердого вещества (2,17 г, 95%).

^1H -ЯМР (DMCO), δ (м.д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4,39 (с, 2H, 5- NH_2), 5,36 (с, 2H, 6- NH_2), 6,02 (д, 1H, H_{py} J=5,6), 6,58 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,9), 7,19-7,21 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,25 (д, 1H, H_{py}), 9,41 (с, 1H, NH); ЖХ-МС (m/z): 316,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 4,03$ мин.

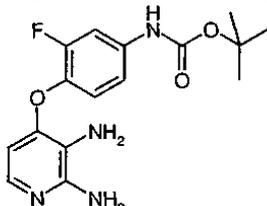
Синтез 21 метиловый эфир 3-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)бензойной кислоты



Применяли способ С2 с метиловым эфиром 3-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)бензойной кислоты (760 мг, 2,6 ммоль), получая целевое соединение (680 мг, 100%).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м.д.), J (Гц): 3,83 (с, 3H, Me), 4,54 (с, 2H, NH_2), 5,68 (с, 2H, NH_2), 6,12 (д, 1H, H_{pyr} , J=6,0 Гц), 7,27-7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=1,5 Гц), 7,52 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,0 Гц), 7,69 (д, 1H, H_{pyr}); ЖХ-МС (m/z): 260 (M+H, 100).

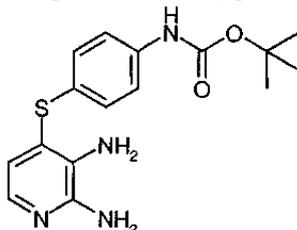
Синтез 22 трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-3-фторфенилкарбамат



Применяли способ С2 с трет-бутил 4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-3-фторенилкарбаматом (2,15 г, 5,9 ммоль), получая целевое соединение (1,75 г, 89%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Бу), 4,51 (уш, 2H, NH_2), 5,59 (с, 2H, NH_2), 5,88 (д, 1H, H_{pyr} , J=4,8 Гц), 7,11 (т, 1H, J=8,8 Гц), 7,22-7,27 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=12,2 Гц J=1,6 Гц), 9,61 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 29,1, 80,6, 102,2, 107,6, 115,4, 119,2, 123,6, 136,6, 137,3, 138,2, 149,2, 150,9, 153,7, 155,1. ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -129,68. ЖХ-МС (m/z): 335 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,00$ мин.

Синтез 23 трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илтио)фенилкарбамат



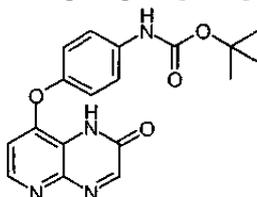
Способ С3. трет-Бутил-4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илтио)фенилкарбамат (470 мг, 1,30 ммоль) растворяли в смеси EtOAc и EtOH (80 мл/40 мл) и добавляли никель Ренея (ложку). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере H_2 в течение 90 мин и фильтровали через пластину целита. Бесцветный фильтрат упаривали досуха, получая целевое соединение в виде бесцветного масла. Выход: 430 мг (количественный).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 4,78 (уш с, 2H, NH_2), 5,61 (уш с, 2H, NH_2), 6,22 (д, J=5,3, 1H, H_{pyr}), 7,19-7,22 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,43 (с, 1H, NH_{Boc}); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,1, 79,2, 115,3, 119,0, 122,8, 125,1, 128,8, 131,7, 134,9, 139,1, 148,4, 152,5; ЖХ-МС (m/z): 333,2 (M+H, 100), $\text{vu} = 3,06$; МСВР (3,98 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [M+H $^+$]: 333,13797; найдено: 333,13812.

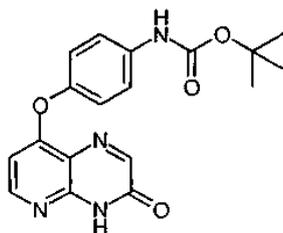
(IV) Циклизация в ходе получения общих промежуточных соединений.

1. Циклизация с образованием пиридопирозин-3-она и пиридопирозин-2-она.

Синтез 24 трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пирозин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пирозин-8-илокси)фенилкарбамат



Способ D1. трет-Бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)фенилкарбамат (0,86 г, 2,71 ммоль) растворяли в 15 мл сухого этанола; добавляли 0,8 мл (4 ммоль) 50% раствора этилглиоксала в толуоле и перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. Растворитель частично выпаривали, осаждали трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (0,430 г, выход 45%) путем добавления ацетона (10 мл) и отфильтровывали.

трет-Бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (0,200 г, выход 21%) выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан:этилацетат 1:1 $R_f=0,3$.

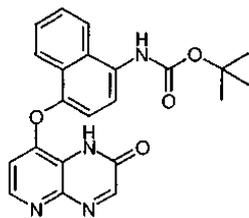
трет-Бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,49 (с, 9H), 6,76 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,15 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,57 (д, 2H, J=9,0 Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,0 Гц), 8,40 (с, 1H), 9,44 (уш, 1H), 12,54 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 367 (M+H, 100).

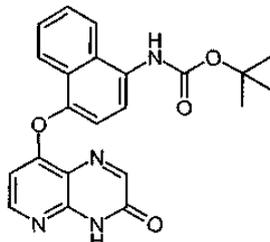
трет-Бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1,54 (с, 9H), 6,55 (д, 1H, J=5,5 Гц), 6,67 (уш, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,49 (д, 2H, J=8,5 Гц), 8,36 (с, 1H), 8,46 (д, 1H, J=5,5 Гц), 12,88 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 367 (M+H, 100).

Синтез 25 трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Применяли способ D1 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбаматом (3,1 г), получая целевые соединения трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат (1,45 г, выход 42%) и трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат (0,24 г, выход 9%).

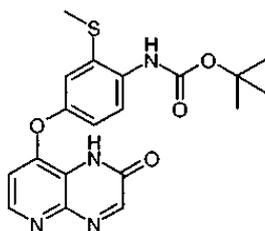
трет-Бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H), 6,63 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,41 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,56 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,64 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,90 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,14 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,25 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,45 (с, 1H), 9,39 (уш, 1H), 12,86 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 405 (M+H, 100).

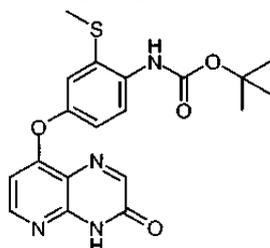
трет-Бутил 4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H), 6,38 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,37 (д, 1H, J=6,6 Гц), 7,51-7,64 (м, 2H), 7,83 (д, 1H, J=8,2 Гц), 8,14 (д, 1H, J=6,6 Гц), 8,25 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=5,7 Гц), 9,38 (уш, 1H), 13,00 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 405 (M+H, 60), 349 (100).

Синтез 26 трет-бутил-2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D1 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбаматом (780 мг, 2,15 ммоль), получая трет-бутил-2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (134 мг, выход 15%) и трет-бутил-2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (427 мг, выход 50%).

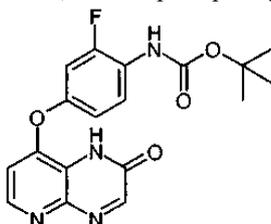
трет-Бутил-2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу); 2,40 (с, 3H, CH₃); 6,87 (д, 1H, H_{py}, J=5,3 Гц), 7,01 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,18 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,37 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,36 (д, 1H, H_{py}, J=5,3 Гц), 8,42 (с, 1H, NH или CH), 8,46 (с, 1H, NH или CH), 12,57 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 14,9, 27,9, 78,9, 110,1, 116,8, 118,0, 127,4, 132,6, 137,0, 151,3, 153,4. ЖХ-МС (m/z): 433 (M+H+MeOH, 100), ву = 4,42 мин.

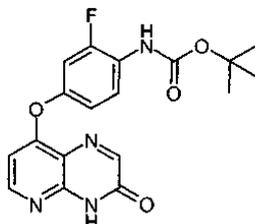
трет-Бутил-2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Бу); 2,40 (с, 3H, CH₃); 6,59 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 6,98 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,16 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,36 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,17 (с, 1H, NH или CH), 8,36 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 8,44 (с, 1H, NH или CH), 12,89 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,9, 106,2, 116,7, 117,8, 118,2, 127,5, 132,5, 137,2, 145,4, 150,9, 151,5, 152,0, 153,4, 156,3, 160,5. ЖХ-МС (m/z): 401 (M+H, 100), ву = 4,65 мин.

Синтез 27 трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D1 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенилкарбаматом (3,50 г, 10,5 ммоль), получая трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (2,71 г, 69%) и трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (0,96 г, 25%).

трет-Бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

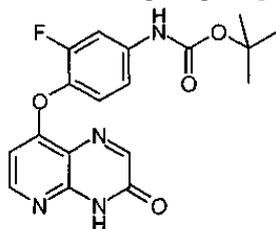
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): δ=12,58 (уш с, 1H, NHAr), 9,03 (уш с, 1H, NH_{Вос}), 8,41 (с, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{py}), 7,66 (vt, J=8,5 Гц, 1H, H_{аром}), 7,24 (д, 1H, H_{аром}), 7,06 (д, 1H, H_{аром}), 6,94 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{py}), 1,47 м.д. (с, 9H, трет-Бу); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ=155,8 (уш), 154,6, 154,5 (д, J_{FC}=248 Гц), 153,1, 151,8 (уш), 150,2 (д, J_{FC}=10 Гц), 145,4, 144,3 (уш), 125,7, 124,0 (д, J_{FC}=12 Гц), 119,9 (уш), 116,1 (д, J_{FC}=3 Гц), 110,7, 108,7 (д, J_{FC}=23 Гц), 79,4, 28,0 м.д.; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-*d*₆): δ =

-119,9 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 373,4 (M+H, 100), ν = 4,20 мин; МСВР (5,15 мин): m/z вычисл. для $C_{18}H_{18}FN_4O_4$ [M+H⁺]: 373,13066; найдено: 373,13099.

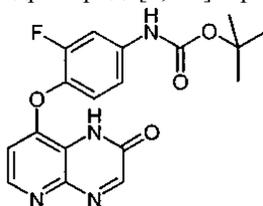
трет-Бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): δ =12,90 (уш с, 1H, NHAr), 9,01 (уш с, 1H, NH_{Вос}), 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{py}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 7,66 (vt, J=8,5 Гц, 1H, H_{аром}), 7,22 (д, 1H, H_{аром}), 7,01 (д, 1H, H_{аром}), 6,67 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{py}), 1,47 м.д. (с, 9H, трет-Bu); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ =160,2, 156,4, 154,6 (д, J_{FC}=249 Гц), 153,1, 152,2, 151,2, 150,5 (д, J_{FC}=10 Гц), 145,6, 125,8, 123,9 (д, J_{FC}=12 Гц), 118,5, 116,0 (д, J_{FC}=3 Гц), 108,5 (д, J_{FC}=23 Гц), 106,8, 79,4, 28,0 м.д.; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ = -119,8 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 373,1 (M+H, 100), ν = 4,40 мин; МСВР (5,34 мин): m/z вычисл. для $C_{18}H_{17}FN_4O_4$ [M+H⁺]: 373,13066; найдено: 373,13071.

Синтез 28 трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D1 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-3-фторфенилкарбаматом (1 г, 2,99 ммоль), получая смесь двух изомеров (1,01 г, 90%) в соотношении 53/47. Неочищенный порошок очищали при помощи Biotage, получая трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (185 мг, выход 17%) и трет-бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (370 мг, выход 34%) в виде грязно-белых порошков.

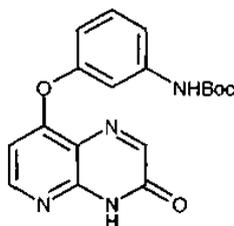
трет-Бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,55 (с, 9H, трет-Bu); 6,56 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 7,37 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (с, 1H, CH), 8,37 (д, 1H, H_{py}, J=5, Гц), 9,75 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,9, 80,6, 106,0, 107,4, 115,6, 118,7, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,2, 153,7, 155,1, 157,5, 161,5. ¹⁹F-ЯМР (δ , м.д., ДМСО-d₆): -128,42. ЖХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100), ν = 2,43 мин.

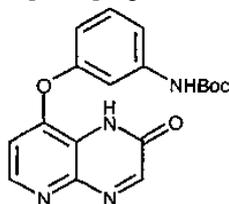
трет-Бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Bu); 6,83 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 7,32-7,41 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 8,45 (с, 1H, CH), 9,75 (с, 1H, NH), 12,65 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,9, 80,6, 107,4, 110,0, 115,6, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,0, 153,9, 155,4, 157,5, 161,5. ¹⁹F-ЯМР (δ , м.д., ДМСО-d₆): -128,12. ЖХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100), ν = 2,33 мин.

Синтез 29 трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D1 с 4-(3-N-(трет-бутоксикарбонил)аминофенокси)-2,3-диаминопиридином (1,00

г, 3,16 ммоль), получая трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (274 мг, 24%) и трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (445 мг, 1,26 ммоль, 40%).

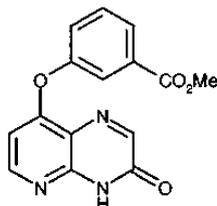
трет-Бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 6,59 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 6,81-6,83 (м, 1H, H_{аром}), 7,36-7,39 (м, 3H, H_{аром}), 8,17 (с 1H, H_{аром}), 8,35 (д, 1H, H_{py,6}, J=5,6 Гц), 9,56 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,89 (с, 1H, NH_{лактам}). ЖХ-МС (m/z): 299 (M+H, 100).

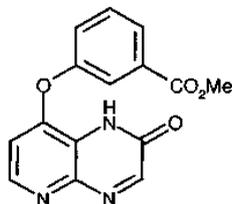
трет-Бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 6,84 (ддд, 1H, H_{аром}, J=7,5 Гц, J=2,4 Гц, J=1,5 Гц), 6,86 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 7,33-7,39 (м, 2H, H_{аром}), 7,42 (с, 1H, H_{аром}), 8,36 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 8,41 (с 1H, H_{аром}), 9,57 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,54 (с, 1H, NH_{лактам}). ЖХ-МС (m/z): 299 (M+H, 100).

Синтез 30 метиловый эфир 3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты



метиловый эфир 3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты



Применяли способ D1 с метиловым эфиром 3-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)бензойной кислоты (1,00 г, 3,86 ммоль), получая метиловый эфир 3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты (402 мг, 35%) и метиловый эфир 3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты (750 мг, 2,52 ммоль, 65%).

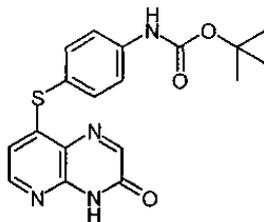
Метиловый эфир 3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 3,85 (с, 3H, OMe), 6,68 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 7,53 (ддд, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц, J=2,5 Гц, J=1,0 Гц), 7,65 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 7,68 (дд, 1H, H_{аром}, J=2,3 Гц, J=1,6 Гц), 7,88 (ддд, 1H, H_{аром}, J=7,7 Гц, J=2,5 Гц, J=1,2 Гц), 8,17 (с 1H, H_{аром}), 8,39 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 12,93 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 298 (M+H, 100).

Метиловый эфир 3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 3,86 (с, 3H, OMe), 6,97 (д, 1H, H_{py,5}, J=5,3 Гц), 7,56 (ддд, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц, J=2,5 Гц, J=0,8 Гц), 7,66 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 7,74 (дд, 1H, H_{аром}, J=2,1 Гц, J=1,8 Гц), 7,89 (д, 1H, H_{аром}, J=7,8 Гц), 8,39 (д, 1H, H_{py,6}, J=5,3 Гц), 8,43 (с 1H, H_{аром}), 12,58 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 298 (M+H, 100).

Синтез 31 трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илтио)фенилкарбамат

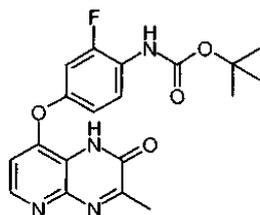


Применяли способ D1 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илтио)фенилкарбаматом (1,058 г, 3,18 ммоль), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 640 мг (54%).

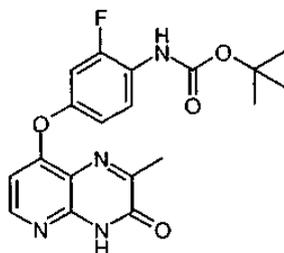
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,50 (с, 9H, трет-Bu), 6,35 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 7,52 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 7,67 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 8,19 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 8,20 (с, 1H, H_{аром}), 9,70 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,84 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,1, 79,6, 114,6, 119,2, 119,5, 123,0, 136,7, 141,7, 143,3, 150,0, 150,9, 152,5, 152,6, 156,7; ЖХ-МС (m/z): 371,1 (M+H, 100), ву=4,97 мин).

2. Циклизация с образованием пиридопиазин-2-метил-3-она и пиридопиазин-3-метил-2-она.

Синтез 32 трет-бутил-2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Способ D2. трет-Бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенилкарбамат (300 мг, 0,9 ммоль) растворяли в сухом EtOH (5 мл) и добавляли за один прием этилпируват (1 мл, 9 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ отфильтровывали полученный осадок и разделяли два изомера при помощи колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc в качестве элюента).

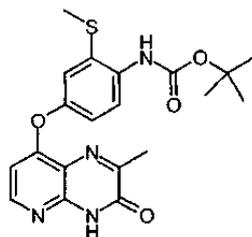
трет-Бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат: 200 мг (58%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 м.д. (с, 9H, трет-Bu); 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,88 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{Py}), 7,03 (д, 1H, H_{аром}), 7,22 (д, 1H, H_{аром}), 7,66 (vt, J=8,5 Гц, 1H, H_{аром}), 8,32 (д, J=5,3 Гц, H_{Py}), 9,00 (уш с, 1H, NH_{Вос}), 12,41 (уш с, 1H, NHAr); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3 м.д.; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMCO-d₆): δ = -119,9 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 331,1. (M+H-трет-Bu, 100), v_y = 4,36 мин.

трет-Бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат: 130 мг (38%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 м.д. (с, 9H, трет-Bu), 2,42 (с, 3H, CH₃), 6,60 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{Py}), 7,03 (д, 1H, H_{аром}), 7,22 (д, 1H, H_{аром}), 7,66 (vt, ³J_{FH}=8,5 Гц, 1H, H_{аром}), 8,30 (д, J=5,3 Гц, H_{Py}), 9,00 (уш с, 1H, NH_{Вос}), 12,77 (уш с, 1H, NH_{аром}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3. ¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMCO-d₆): δ = -119,9 м.д.; ЖХ-МС (m/z 331,1 (M+H-трет-Bu, 100), v_y = 4,55 мин.

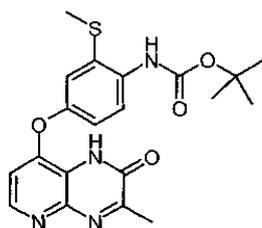
Синтез 33 трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбамат



Применяя способ D2 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбаматом (570 мг, 1,57 ммоль), получали смесь двух изомеров. После охлаждения неочищенный продукт отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Получали целевое соединение (131 мг) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Bu); 2,39 (с, 3H, CH₃); 2,43 (с, 3H, CH₃); 6,52 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 6,97 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,15 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,36 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,44 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,75 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 415 (M+H, 100), v_y = 4,78 мин.

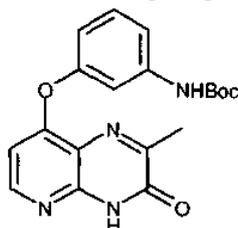
Синтез 34 трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбамат



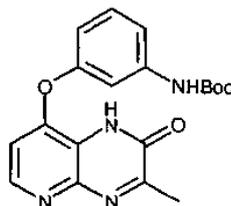
Применяли способ D2 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбаматом (570 мг, 1,57 ммоль), получая смесь двух изомеров. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (элюент: чистый EtOAc), получая целевое соединение (206 мг) в виде бледно-желтого порошка.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Bu); 2,43 (с, 3H, CH₃); 2,48 (с, 3H, CH₃); 6,83 (д, 1H, H_{py}, J=5,2 Гц), 6,98 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,15 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,35 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,31 (д, 1H, H_{py}, J=5,2 Гц), 8,45 (с, 1H, NH), 12,51 (уш, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 531 (M+H+C₅H₈O₃, 100), v_y = 4,78 мин.

Синтез 35 трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



трет-бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D2 с 4-(3-N-(трет-бутоксикарбонил)аминофенокси)-2,3-диаминопиридином, получая смесь 2 изомеров. Полученную смесь хроматографировали (элюент: CH₂Cl₂/EtOAc: от 1/0 до 0/1), получая первым трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат в виде желтого твердого вещества (194 мг, 0,527 ммоль, 11%), а затем трет-бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат в виде желтого твердого вещества (841 мг, 2,28 ммоль, 48%).

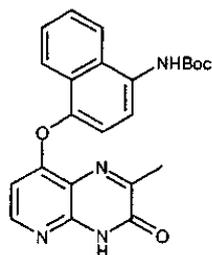
трет-Бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, Me), 6,53 (д, 1H, H_{py,5}, J=5,6 Гц), 6,81-6,83 (м, 1H, H_{аром}), 7,36-7,37 (м, 3H, H_{аром}), 8,27 (д, 1H, H_{py,6}, J=5,6 Гц), 9,56 (с, 1H, NH_{Бос}), 12,75 (с, 1H, NH_{лактам}). ЖХ-МС (m/z): 369 (M+H, 100).

трет-Бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 2,48 (с, 3H, Me), 6,80-6,83 (м, 2H, H_{аром}), 7,32-7,37 (м, 2H, H_{аром}), 7,40 (с, 1H, H_{аром}), 8,31 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 9,55 (с, 1H, NH_{Бос}), 12,38 (с, 1H, NH_{лактам}). ЖХ-МС (m/z): 369 (M+H, 100).

Синтез 36 трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Применяли способ D2 с трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая смесь изомеров. Полученный остаток хроматографировали (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: от 6/1 до 0/1 затем EtOAc/MeOH : 95/5), получая первым трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат в виде светло-желтого твердого вещества (401 мг, 0,958 ммоль, 35%), а затем трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат в виде желтого твердого вещества (607 мг, 1,45 ммоль, 53%).

трет-Бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

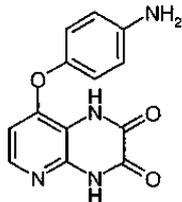
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Bu), 2,01 (с, 3H, Me), 6,32 (д, 1H, H_{Py} , J=5,7 Гц), 7,38 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,55-7,58 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,62-7,67 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,85 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,17 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,20 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 9,35 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 12,82 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): 20,50 (CH_3), 28,05 (трет-Bu), 79,03 (трет-Bu), 105,56, 116,89, 117,37, 121,10, 121,13, 123,56, 126,26, 126,52, 126,79, 129,23, 132,08, 145,63, 146,03, 150,51, 153,98, 156,28, 159,14, 160,49. ЖХ-МС (m/z): 419 (M+H, 100).

трет-Бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Bu), 2,52 (с, 3H, Me), 6,58 (д, 1H, $\text{H}_{\text{Py},5}$, J=5,4 Гц), 7,37 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,53-7,64 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,91 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц), 8,14 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,22 (д, 1H, $\text{H}_{\text{Py},6}$, J=5,4 Гц), 9,32 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 12,66 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): 20,93 (CH_3), 28,05 (трет-Bu), 79,01 (трет-Bu), 108,55, 116,54, 118,89, 121,02, 121,48, 123,38, 126,23, 126,53, 126,59, 129,24, 132,03, 143,82, 144,89, 145,87, 152,08, 153,97, 154,52, 164,03. ЖХ-МС (m/z): 419 (M+H, 100).

3. Циклизация с образованием пиридопиазин-2,3-диона.

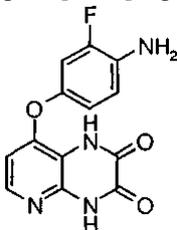
Синтез 37 8-(4-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2,3(1H,4H)-дион



Способ D3. Раствор трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)фенилкарбамата (0,320 г, 1,0 ммоль) в диэтилоксалате (2 мл) облучали дважды по 10 мин в микроволновом реакторе (180°C, 150 Вт). Раствор охлаждали, отфильтровывали твердое вещество и промывали холодным этанолом. Получали 8-(4-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2,3(1H,4H)-дион (70 мг, выход 25%) в виде серого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,36 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,67 (д, 2H, J=8,6 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,6 Гц), 7,82 (д, 2H, J=5,7 Гц), 11,76 (уш, 1H), 12,28 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 271 (M+H, 100).

Синтез 38 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2,3(1H,4H)-дион

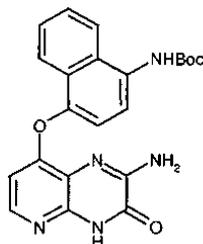


трет-Бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенилкарбамат (1,03 г, 3,08 ммоль) растворяли в сухом EtOH (10 мл), добавляли диэтилоксалат (10 мл) и кипятили полученный раствор с обратным холодильником в течение 96 ч, охлаждали до КТ и фильтровали. Целевое соединение выделяли в виде белого твердого вещества. Выход: 820 мг (92%).

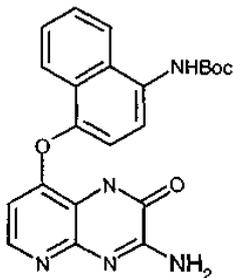
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,20 (уш с, 2H, NH_2), 6,44 (д, J=5,7, 1H, H_{Py}), 6,79 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,85 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,98 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,91 (д, J=5,7, 1H, H_{Py}), 11,81 (с, 1H, NH), 12,34 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 107,4, 108,4 (д, $J_{\text{FC}}=21,9$), 113,0, 116,2 (д, $J_{\text{FC}}=3,0$), 121,9 (уш), 123,0 (уш), 140,7, 143,2, 149,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,1$), 151,2, 153,8 (д, $J_{\text{FC}}=240$), 154,8, 155,9; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): -123,5 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 289,1 (M+H, 100).

4. Циклизация с образованием 2-аминопиридопиразин-3-она.

Синтез 39 трет-бутил-4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



трет-бутил-4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Способ D4. К трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбамату (1,16 г, 3,17 ммоль), растворенному в 15 мл безводного этанола в атмосфере аргона, добавляли этилкарбозтоксиформимидата гидрохлорид (1,72 г, 9,51 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 48 ч. После охлаждения до КТ образовывался осадок. Указанный осадок собирали и промывали эфиром. Получали первый изомер в виде бледно-розового твердого вещества (275 мг, 21%). Растворитель выпаривали в вакууме и растворяли полученный остаток в EtOAc. Органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO₃, затем раствором соли, высушивали над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (элюент: EtOAc/MeOH: от 1/0 до 9/1), получая второй изомер в виде бледно-желтого твердого вещества (463 мг, 35%).

трет-Бутил-4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

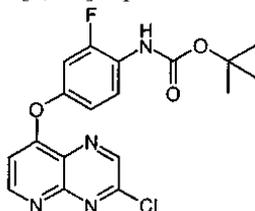
¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Бу), 6,31 (д, 1H, H_{py,5}, J=5,6 Гц), 7,20 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,52-7,62 (м, 3H, H_{аром}), 7,89-7,91 (м, 2H, H_{аром}), 8,10 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 9,26 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,61 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,06 (C(CH₃)), 78,91 (C(CH₃)), 106,62, 115,63, 119,47, 121,28, 121,58, 123,43, 126,26, 126,42, 126,48, 129,44, 131,17, 142,99, 143,57, 147,15, 151,74, 152,72, 154,07, 156,97. ЖХ-МС (m/z): 420 (M+H, 100).

Второй изомер трет-бутил-4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Бу), 6,28 (д, 1H, H_{py}, J=5,5 Гц), 7,30 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,62-7,53 (м, 2H, H_{аром}), 7,95 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,00 (д, 1H, H_{аром}, J=5,5 Гц), 8,04 (т, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,12 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 9,29 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,41 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,17 (трет-Бу), 79,06 (трет-Бу), 104,81, 114,12, 116,17, 119,24, 121,27, 121,77, 123,40, 126,52, 126,57, 129,39, 131,69, 144,40, 146,51, 146,90, 151,12, 151,13, 154,13, 154,89.

5. Превращение пиридопиразин-2-она и пиридопиразин-3-она в 2-аминопиридопиразин и 3-аминопиридопиразин.

Синтез 40 трет-бутил-4-(3-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)-2-фторфенилкарбамат

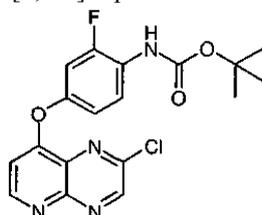


Способ D5. N-хлорсукцинимид (91 мг, 681 мкмоль) добавляли к раствору трифенилфосфина (178 мг, 678 мкмоль) в сухом 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере Ar, получая белую суспензию. Через 30 мин добавляли за один прием трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбамат (48 мг, 129 мкмоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную черную смесь охлаждали до КТ, добавляли Et₃N (1 мл) и выпаривали все летучие компоненты. Полученный черный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл) и пропускали через колонку с силикагелем (пропитанным Et₂O). Элюирование эфиром давало целевое соединение в виде первой, быст-

ро выходящей полосы ($R_f=0,83$ в Et_2O), которую упаривали досуха, получая белое твердое вещество. Выход: 34 мг (68%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Bu), 7,09-7,13 (м, 2H), 7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,71 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,98 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 9,06 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 9,12 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 108,8 (д, $J_{\text{FC}}=23,1$), 109,9, 116,2 (д, $J_{\text{FC}}=3,1$), 124,3 (д, $J_{\text{FC}}=11,6$), 125,8, 129,3, 145,3, 149,8, 150,2 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 150,8, 153,1, 154,6 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 156,1, 161,0; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -119,6; ЖХ-МС (m/z): 391,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $\text{ву} = 4,40$ мин.

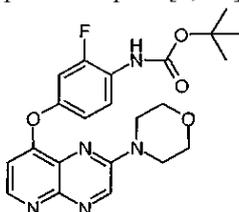
Синтез 41 трет-бутил-4-(2-хлорпиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбамат



Применяли способ D5 с трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом, получая целевой продукт в виде почти белых кристаллов. Выход: 250 мг (50%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Bu), 7,09-7,14 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,34 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,73 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,97 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 9,07 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 9,23 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 109,0 (д, $J_{\text{FC}}=23,1$), 110,0, 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=3,1$), 124,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,6$), 125,7, 129,8, 146,6, 149,0, 149,8 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 150,7, 153,1, 154,6 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 155,0, 160,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -119,6; ЖХ-МС (m/z): 391,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $\text{ву} = 4,80$ мин.

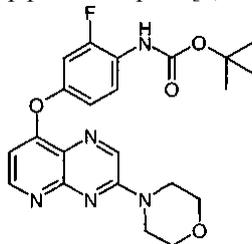
Синтез 42 трет-бутил-2-фтор-4-(2-морфолинопиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Способ D6. Морфолин (500 мкл, избыток) добавляли к трет-бутил-4-(2-хлорпиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбамату (68 мг, 174 мкмоль) в атмосфере аргона и перемешивали полученный желтый раствор при КТ в течение 45 мин. Затем добавляли H_2O (10 мл) и отфильтровывали выпавшее в осадок желтое твердое вещество, получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 69 мг (90%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Bu), 3,69 (уш с, 8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,96 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,04 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 7,15 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,59 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,57 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 8,96 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 8,98 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 44,5, 65,8, 79,3, 107,8 (д, $J_{\text{FC}}=23,1$), 111,5, 115,3 (д, $J_{\text{FC}}=3,1$), 122,9 (д, $J_{\text{FC}}=11,6$), 125,8, 128,8, 139,5, 147,8, 147,9, 151,1, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 153,2, 154,8 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 157,6; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -120,3; ЖХ-МС (m/z): 442,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100) $\text{ву} = 4,70$ мин.

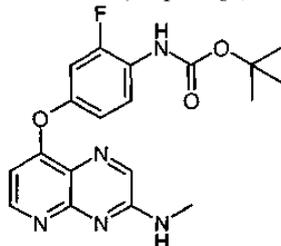
Синтез 43 трет-бутил-2-фтор-4-(3-морфолинопиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D6 с морфолином и трет-бутил-4-(3-хлорпиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбаматом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 117 мг (89%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Bu), 3,77 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,72 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 7,00 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,63 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,65 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 8,85 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,00 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 44,4, 65,9, 79,4, 106,4, 108,2 (д, $J_{\text{FC}}=23,1$), 115,7 (д, $J_{\text{FC}}=3,1$), 122,6, 123,3 (д, $J_{\text{FC}}=11,6$), 125,9, 136,4, 146,7, 151,4 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 152,2, 153,2, 153,8, 153,9, 154,7 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 160,0; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -120,0; ЖХ-МС (m/z): 442,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $\text{ву} = 3,48$ мин.

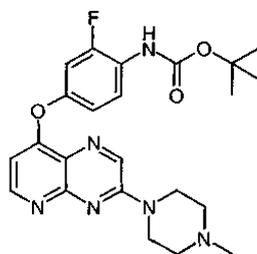
Синтез 44 трет-бутил-2-фтор-4-(3-(метиламино)пиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D6 с метиламином и трет-бутил-4-(3-хлорпиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбаматом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 80 мг (90%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Бу), 2,95 (д, J=4,7, 3H, NHCH₃), 6,62 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 6,97 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (м, 1H, H_{аром}), 7,61 (м, 1H, H_{аром}), 8,03 (уш кв, J=4,7, 1H, NHCH₃), 8,30 (с, 1H, H_{аром}), 8,55 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 8,97 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 27,1, 28,0, 79,4, 105,6, 108,3 (д, J_{FC}=23,0), 115,8 (д, J_{FC}=2,9), 122,3, 123,4 (д, J_{FC}=11,9), 125,8 (уш), 139,7 (уш), 151,3 (д, J_{FC}=10,0), 152,8, 153,2, 153,4, 154,7 (д, J_{FC}=248), 155,3, 160,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -120,0; ЖХ-МС (m/z): 386,1 (M+H, 100), ву = 3,13 мин.

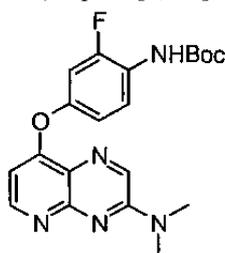
Синтез 45 трет-бутил-2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Применяли способ D6 с N-метилпиперазином и трет-бутил-4-(3-хлорпиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбаматом, получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 142 мг (92%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Бу), 2,24 (с, 3H, CH₃), 2,46 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3,84 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 6,68 (д, J=5,3, 1H, H_{py}), 6,98 (м, 1H, H_{аром}), 7,19 (м, 1H, H_{аром}), 7,61 (м, 1H, H_{аром}), 8,62 (д, J=5,3, 1H, H_{py}), 8,84 (с, 1H, H_{аром}), 8,97 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 43,9, 45,6, 54,2, 79,4, 106,2, 108,2 (д, J_{FC}=22,8), 115,7 (д, J_{FC}=3,1), 122,4, 123,4 (д, J_{FC}=11,9), 125,9, 136,4, 151,4 (д, J_{FC}=10,0), 152,3, 153,2, 153,7, 154,7 (д, J_{FC}=248), 160,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -120,0; ЖХ-МС (m/z): 455,2 (M+H, 100), ву = 2,43 мин.

Синтез 46 трет-бутил-4-(3-(диметиламино)пиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбамат

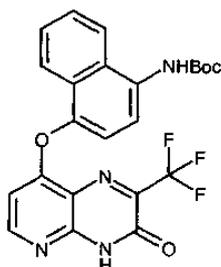


Применяли способ D6 с трет-бутил-4-(3-хлорпиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбаматом (270 мг, 0,67 ммоль) и диметиламином, получая продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 233 мг (91%).

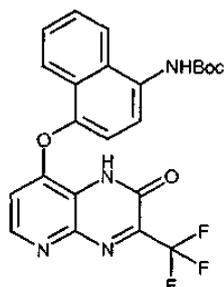
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Бу), 2,95 (д, J=4,7, 3H, NHCH₃), 6,62 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 6,97 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (м, 1H, H_{аром}), 7,61 (м, 1H, H_{аром}), 8,03 (уш кв, J=4,7, 1H, NHCH₃), 8,30 (с, 1H, H_{аром}), 8,55 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 8,97 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 37,4, 79,4, 105,8, 108,2 (д, J_{FC}=23,0), 115,7 (д, J_{FC}=2,9), 122,0, 123,4 (д, J_{FC}=11,9), 125,9 (уш), 136,1, 151,5 (д, J_{FC}=10,0), 152,5, 153,2, 153,5, 154,7 (д, J_{FC}=248), 160,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -120,0; ЖХ-МС (m/z): 400,1 (M+H, 100), ву = 1,97 мин.

6. Циклизация с образованием других замещенных пиридопиазинонов.

Синтез 47 трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси) нафталин-1-илкарбамат



трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат



Способ D7. К трет-бутил-4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)нафталин-1-илкарбамату (1,00 г, 2,73 ммоль), растворенному в 20 мл безводного этанола в атмосфере аргона, добавляли этилтрифторпируват (697 мг, 0,50 мл, 4,10 ммоль) при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения до КТ образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали Et₂O. Получали трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат в виде белого твердого вещества (116 мг, 0,246 ммоль, 9%). Фильтрат упаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (элюент: CH₂Cl₂/EtOAc: от 4/1 до 0/1), получая второй изомер в виде бледно-желтого твердого вещества (540 мг, 1,14 ммоль, 42%).

Первый изомер трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

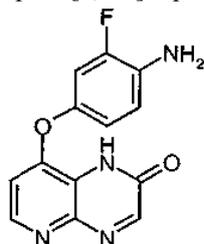
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Бу), 6,37 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 7,45 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,54-7,57 (м, 1H, H_{аром}), 7,62-7,65 (м, 1H, H_{аром}), 7,69 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,80 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,18 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,37 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 9,38 (с, 1H, NH_{Бос}), 13,55 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,04 (трет-Бу), 79,09 (трет-Бу), 105,71, 116,54, 117,35, 118,78, 120,84, 120,97, 123,62, 126,06, 126,58, 126,97, 129,09, 132,63, 143,17, 145,24, 146,71, 153,20, 153,90, 154,84, 162,26. ЖХ-МС (m/z): 473 (M+H, 100).

Второй изомер трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбамат:

¹H-ЯМР ДМСО-*d*₆, δ (м.д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Бу), 6,76 (д, 1H, H_{py}, J=5,3 Гц), 7,43 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,55-7,58 (м, 1H, H_{аром}), 7,63-7,69 (м, 2H, H_{аром}), 7,92 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,17 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,39 (д, 1H, H_{py}, J=5,3 Гц), 9,38 (с, 1H, NH_{Бос}), 13,51 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,06 (трет-Бу), 79,08 (трет-Бу), 90,66 (CF₃), 110,72, 116,81, 118,62, 120,88, 120,97, 121,42, 123,17, 123,46, 125,47, 126,07, 126,68, 129,25, 132,38, 145,51, 146,71, 151,66, 153,97, 166,39. ЖХ-МС (m/z): 473 (M+H, 100).

(V) Удаление защитной группы Вос.

Синтез 48 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он

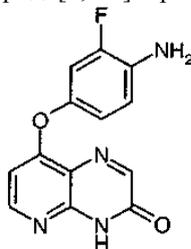


Способ E1. трет-Бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат (250 мг, 671 мкмоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере Ar. Добавляли ТБАФ (7 мл 1M раствора в ТГФ, 7 ммоль) и кипятили полученный раствор с обратным холодильником в течение 5 ч. Выпаривали летучие составляющие и разбавляли полученный маслянистый остаток H₂O (80 мл). Доводили величину pH до 7 (NaHCO₃), после перемешивания в течение 1 ч при КТ отфильтровывали образовав-

шийся осадок и дважды обрабатывали толуолом (30 мл), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 180 мг (98%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,19 м.д. (уш с, 2H, NH_2), 6,79 (д, J=5,4 Гц, 1H, H_{Py}), 6,88-6,82 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,06 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,32 (д, J=5,4 Гц, 1H, H_{Py}), 8,40 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 12,49 (уш с, 1H, NH_{Ar}). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 108, (д, $J_{\text{FC}}=21$ Гц), 109,3, 116,3 (д, $J_{\text{FC}}=6$ Гц), 117,1 (д, $J_{\text{FC}}=3$ Гц), 119,2 (уш), 134,7 (д, $J_{\text{FC}}=13$ Гц), 142,6 (д, $J_{\text{FC}}=9$ Гц), 144,0 (уш), 145,4, 150,1 (д, $J_{\text{FC}}=240$ Гц), 153,2, 154,5, 155,6 (уш); ЖХ-МС (m/z): 273,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,37$ мин.

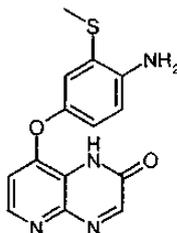
Синтез 49 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом, получая целевое соединение. Выход: 191 мг (93%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,21 м.д. (уш с, 2H, NH_2); 6,52 (д, J=4,8 Гц, 1H, H_{Py}), 6,89-6,82 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,05 (д, $J_{\text{FC}}=11,5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,32 (д, J=4,8 Гц, 1H, H_{Py}), 12,86 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 105,5, 108,8 (д, $J_{\text{FC}}=21$ Гц), 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=6$ Гц), 117,0 (д, $J_{\text{FC}}=3$ Гц), 118,0, 134,6 (д, $J_{\text{FC}}=9$ Гц), 142,6 (д, $J_{\text{FC}}=9$ Гц), 145,3, 150,8, 150,1 (д, $J_{\text{FC}}=241$ Гц), 152,1, 156,5, 161,7; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -131,2$ м.д.; ЖХ-МС (m/z): 273,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,86$ мин.

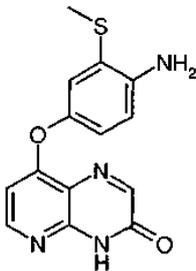
Синтез 50 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (170 мг, 0,4 ммоль), получая целевое соединение (81 мг, 63%) в виде бледно-коричневого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,36 (с, 3H, CH_3); 5,19 (с, 2H, NH_2), 6,75 (д, 1H, H_{Py} J=5,3 Гц), 6,79 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 6,90 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц, J=2,5 Гц), 7,07 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,5 Гц), 8,31 (д, 1H, H_{Py} , J=5,3 Гц), 8,39 (с, 1H, NH или CH), 12,48 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,7, 108,9, 114,8, 119,8, 120,7, 121,8, 143,6, 145,0, 145,3, 154,4. ЖХ-МС (m/z): 301 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,90$ мин.

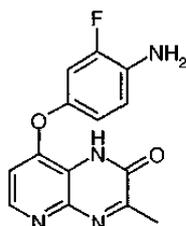
Синтез 51 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (110 мг, 0,3 ммоль), получая целевое соединение (63 мг, 76%) в виде бледно-желтого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,37 (с, 3H, CH_3); 5,18 (с, 2H, NH_2), 6,48 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 6,79 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 6,87 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,04 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,6 Гц), 8,16 (с, 1H, NH или CH), 8,29 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 12,82 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 105,2, 114,8, 117,8, 119,7, 120,8, 121,5, 143,7, 144,9, 145,1, 150,5, 151,9, 156,4, 161,8. ЖХ-МС (m/z): 301 (M+H, 100), $\text{vu}=3,35$ мин.

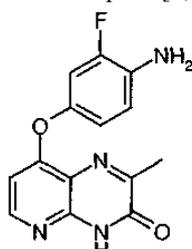
Синтез 52 8-(4-амино-3-фторфенокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбаматом; выход: 96%.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,48 м.д. (с, 3H, CH₃), 6,72 (д, 1H, J=5,3 Гц, H_{py}), 6,84 (м, 2H, H_{аром}), 7,03 (м, 1H, H_{аром}), 8,27 (д, J=5,3 Гц, 1H, H_{py}), 12,32 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = -131,3 м.д.; ЖХ-МС (2,79 мин): 287,1 (M+H, 100).

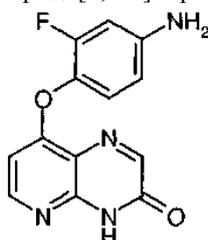
Синтез 53 8-(4-амино-3-фторфенокси)-2-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбаматом, получая целевое соединение с выходом 97%.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,43 м.д. (с, 3H, CH₃), 5,18 (уш с, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=4, Гц, 1H, H_{py}), 6,81 (м, 1H, H_{аром}), 7,02 (с, 1H, H_{аром}), 8,23 (д, J=4, Гц, 1H, H_{py}), 12,70 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ¹⁹F ЯМР (47 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = -131,2 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 287,1 (M+H, 100), v_у = 3,20 мин.

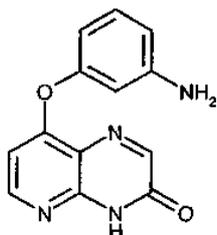
Синтез 54 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбаматом (335 мг, 0,9 ммоль), получая целевое соединение (164 мг, 67%) в виде коричневого порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,66 (уш, 2H, NH₂); 6,57 (д, 1H, H_{py}, J=5,4 Гц), 6,72 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц и J=2,0 Гц), 6,84 (дд, 1H, H_{аром}, J=12,6 Гц и J=2,5 Гц), 7,20 (т, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,21 (с, 1H, CH), 8,38 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 105,1, 106,0, 114,0, 118,7, 124,8, 133,0, 145,0, 146,4, 152,1, 153,2, 155,8, 157,5, 161,9. ¹⁹F-ЯМР (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): -129,18. ЖХ-МС (m/z): 273 (M+H, 100), v_у=1,45 мин.

Синтез 55 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-он

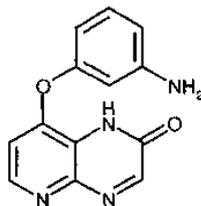


Применяли способ E1 с трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбаматом (226 мг, 0,638 ммоль), получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (132 мг, 0,519 ммоль, 81%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,37 (уш, 2H, NH₂), 6,30 (ддд, 1H, H_{аром}, J=7,9 Гц, J=2,3 Гц, J=0,7 Гц), 6,35 (т, 1H, H_{аром}, J=2,2 Гц), 6,50 (ддд, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц, J=2,0 Гц, J=0,8 Гц), 6,58 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 7,11 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 8,16 (с, 1H, H_{аром}), 8,33 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 12,84 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 105,03, 106,21, 106,83, 111,13, 118,24, 130,33, 145,30, 150,75, 150,78, 151,89,

154,70, 156,36, 160,82. ЖХ-МС (m/z): 255 (M+H, 100).

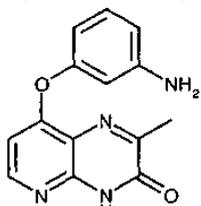
Синтез 56 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (635 мг, 1,8 ммоль), получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (123 мг, 0,484 ммоль, 27%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,38 (уш, 2H, NH₂), 6,37 (ддд, 1H, H_{аром}, J=7,9 Гц, J=2,3 Гц, J=0,7 Гц), 6,35 (т, 1H, H_{аром}, J=2,2 Гц), 6,50 (ддд, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц, J=2,0 Гц, J=0,8 Гц), 6,85 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 7,11 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 8,16 (с, 1H, H_{аром}), 8,35 (д, 1H, H_{py}, J=5,3 Гц), 8,40 (с, 1H, H_{аром}), 12,49 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 255 (M+H, 100).

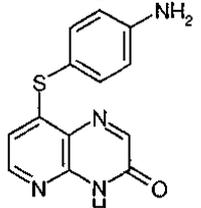
Синтез 57 8-(3-аминофенокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (190 мг, 0,5 ммоль), получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (120 мг, 0,447 ммоль, 90%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,42 (с, 3H, Me), 5,37 (уш, 2H, NH₂), 6,31 (д, 1H, H_{аром}, J=7,9 Гц), 6,36 (с, 1H, H_{аром}), 6,50 (д, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 6,53 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 7,12 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 8,26 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 12,77 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,49 (Me), 105,26, 105,96, 107,06, 111,14, 117,72, 130,40, 145,96, 150,36, 150,84, 154,87, 156,61, 158,70, 160,10. ЖХ-МС (m/z): 269 (M+H, 100).

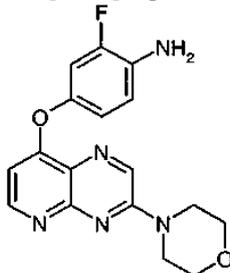
Синтез 58 8-(4-аминофенилтио)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илтио)фенилкарбаматом (438 мг, 1,18 ммоль), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 160 мг (50%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,68 (уш с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=5,3, 1H, H_{py}), 6,71 (д, J=8,3, 2H, H_{аром}), 7,22 (д, J=8,3, 2H, H_{аром}), 8,17 (м, 2H, H_{py}), 12,78 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 110,0, 114,5, 115,2, 123,0, 137,1, 143,2, 149,9, 150,7, 151,0, 154,1, 156,7; ЖХ-МС (m/z): 271,0 (M+H, 100), v_y = 3,46 мин.

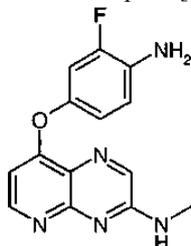
Синтез 59 2-фтор-4-(3-морфолинопиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)анилин



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(3-морфолинопиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (100 мг, 0,23 ммоль), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 69 мг (87%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 3,76 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3,82 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 5,16 (с, 2H, NH₂), 6,52 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 6,80-6,88 (м, 2H, H_{аром}), 7,03 (м, 1H, H_{аром}), 8,55 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 8,82 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 44,4, 65,9, 104,5, 108,7 (д, J_{FC}=21,2), 116,4 (д, J_{FC}=5,8), 117,0 (д, J_{FC}=2,9), 122,3, 134,4 (д, J_{FC}=12,9), 135,9, 143,2 (д, J_{FC}=9,5), 150,2 (д, J_{FC}=240), 151,9, 153,2, 153,9, 161,6; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -131,3; ЖХ-МС (m/z): 342,1 (M+H, 100), ву = 2,03 мин.

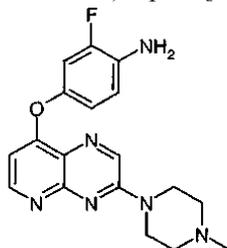
Синтез 60 8-(4-амино-3-фторфенокси)-N-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3-амин



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(3-(метиламино)пиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (65 мг, 0,17 ммоль), получая 41 мг целевого соединения (85%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,95 (д, J=4,6, 3H, NHCH₃), 5,17 (с, 2H, NH₂), 6,45 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 6,80-6,88 (м, 2H, H_{аром}), 7,02 (м, 1H, H_{аром}), 8,03 (уш кв, J=4,6, 1H, NHCH₃), 8,31 (с, 1H, H_{аром}), 8,48 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 27,1, 104,0, 108,7 (д, J_{FC}=21,2), 116,4 (д, J_{FC}=5,6), 117,0 (д, J_{FC}=21,2), 121,9, 134,3 (д, J_{FC}=12,9), 139,2 (уш), 143,2 (д, J_{FC}=9,3), 150,2 (д, J_{FC}=240), 152,7, 153,1, 155,3, 160,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -131,3; ЖХ-МС (m/z): 286,1 (M+H, 100), ву=1,87 мин.

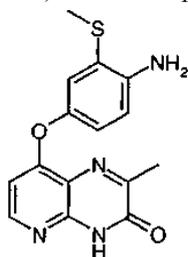
Синтез 61 2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)анилин



Применяли способ E1 с трет-бутил-2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенилкарбаматом (125 мг, 0,28 ммоль), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 76 мг (75%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,24 (с, 3H, CH₃), 2,46 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3,84 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 5,16 (с, 2H, NH₂), 6,49 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 6,80 (м, 1H, H_{аром}), 6,86 (м, 1H, H_{аром}), 7,02 (м, 1H, H_{аром}), 8,53 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 8,83 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 43,9, 45,7, 54,2, 104,4, 108,7 (д, J_{FC}=21,1), 116,4 (д, J_{FC}=5,8), 117,0 (д, J_{FC}=2,8), 122,1, 134,4 (д, J_{FC}=12,8), 136,0, 143,2 (д, J_{FC}=9,4), 150,2 (д, J_{FC}=240), 152,0, 153,5, 153,8, 161,6; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -131,3; ЖХ-МС (0,67 мин): m/z вычисл. для C₁₈H₂₀FN₆O [M+H⁺]: 355,1; найдено: 355,1.

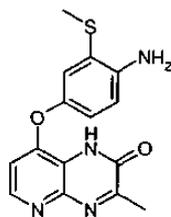
Синтез 62 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбаматом (131 мг, 0,3 ммоль), получая целевое соединение (97 мг, 99%) в виде бледно-желтого порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,37 (с, 3H, CH₃); 2,42 (с, 3H, CH₃); 5,17 (уш, 2H, NH₂), 6,43 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 6,79 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 6,86 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,04 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,21 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 12,69 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 20,3, 105,0, 114,8, 117,1, 119,7, 120,8, 121,6, 143,7, 144,8, 145,3, 150,4, 156,2, 158,4, 161,0. ЖХ-МС (m/z): 315 (M+H, 100), ву = 3,68 мин.

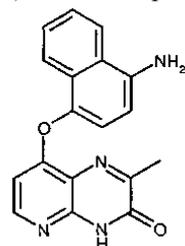
Синтез 63 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ Е1 с трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенилкарбаматом (200 мг, 0,48 ммоль), получая целевое соединение (34 мг, 23%) в виде бледно-желтого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,36 (с, 3Н, CH_3); 2,37 (с, 3Н, CH_3); 5,19 (с, 2Н, NH_2), 5,96 (д, 1Н, H_{py} , $J=5,5$ Гц), 6,75 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,4$ Гц), 6,88 (дд, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,5$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,06 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 8,28 (д, 1Н, H_{py} , $J=5,5$ Гц), 12,33 (с, 1Н, NH). ЖХ-МС (m/z): 315 (M+H, 100), $\text{vu}=1,86$ мин.

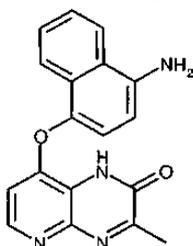
Синтез 64 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-метилпиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ Е1 с трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (309 мг, 0,971 ммоль, количественно).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,49 (с, 3Н, Me), 5,86 (уш, 2Н, NH_2), 6,21 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=5,7$ Гц), 6,72 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,14 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,40-7,46 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,59 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,8$ Гц), 8,12 (д, 1Н, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 8,17 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 12,73 (с, 1Н, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,47 (Me), 104,90, 106,34, 117,05, 118,71, 120,74, 123,08, 123,33, 124,41, 126,39, 126,56, 138,40, 143,32, 145,42, 150,38, 156,29, 158,53, 161,56. ЖХ-МС (m/z): 319 (M+H, 100).

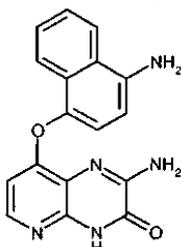
Синтез 65 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ Е1 с трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (354 мг, 1,11 ммоль, 66%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,50 (с, 3Н, Me), 5,85 (уш, 2Н, NH_2), 6,46 (д, 1Н, H_{py} , $J=5,4$ Гц), 6,72 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,17 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,41-7,46 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,66 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,4$ Гц), 8,15-8,17 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 12,55 (с, 1Н, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,93 (Me), 106,20, 107,66, 118,38, 118,76, 121,00, 122,97, 123,33, 124,45, 126,32, 126,52, 138,28, 143,37, 143,57, 144,89, 153,31, 154,48, 163,78. ЖХ-МС (m/z): 319 (M+H, 100).

Синтез 66 2-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он

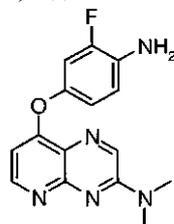


Применяли способ Е1 с трет-бутил-4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (207 мг, 0,648 ммоль, 75%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,76 (уш, 2Н, NH_2), 6,14 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=5,6$ Гц), 6,70 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=5,6$ Гц), 7,06 (д, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 8,28 (д, 1Н, H_{py} , $J=5,5$ Гц), 12,33 (с, 1Н, NH).

ром, J=8,1 Гц), 7,07 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,39-7,44 (м, 2H, H_{аром}), 7,62 (дд, 1H, H_{аром}, J=7,5 Гц, J=2,0 Гц), 7,80 (д, 1H, H_{py,6}, J=5,6 Гц), 8,14 (д, 1H, H_{аром}, J=7,5 Гц), 12,50 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 105,15, 106,46, 118,43, 118,59, 120,93, 122,97, 123,42, 124,32, 126,15, 126,78, 139,07, 142,66, 142,84, 143,56, 151,49, 152,72, 158,57. ЖХ-МС (m/z): 320 (M+H, 100).

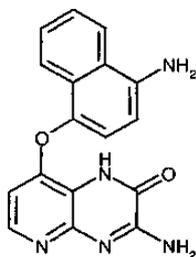
Синтез 67 8-(4-амино-3-фторфенокси)-N,N-диметилпиридо[2,3-b]пиазин-3-амин



Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(3-(диметиламино)пиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-фторфенилкарбаматом, получая неочищенный продукт (5% ТБАФ) в виде бежевого твердого вещества, которое применяли на последующих стадиях. Выход: 128 мг (78%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 3,27 (с, 6H, N(CH₃)₂), 5,15 (с, 2H, NH₂), 6,47 (д, J=5,2, 1H, H_{py}), 6,80-6,88 (м, 2H, H_{аром}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 8,52 (д, J=5,2, 1H, H_{py}), 8,69 (с, 1H, H_{аром}); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -131,3; ЖХ-МС (m/z): 300,1 (M+H, 100), v_у = 1,29 мин.

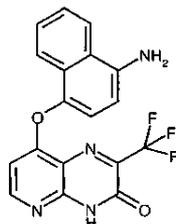
Синтез 68 3-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (198 мг, 0,620 ммоль, 60%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,80 (уш, 2H, NH₂), 6,14 (д, 1H, H_{аром}, J=5,5 Гц), 6,70 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,13 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,42-7,44 (м, 2H, H_{аром}), 7,68 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,93 (д, 1H, H_{py}, J=5,5 Гц), 8,15 (д, 1H, H_{аром}, J=7,2 Гц), 12,28 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 103,72, 106,23, 113,28, 118,67, 121,16, 122,88, 123,32, 124,38, 126,16, 126,78, 138,63, 143,06, 144,24, 146,42, 150,93, 152,39, 154,68. ЖХ-МС (m/z): 320 (M+H, 100).

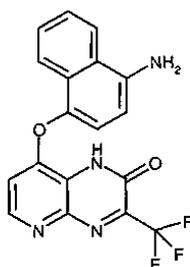
Синтез 69 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-(трифторметил)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он



Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (56 мг, 0,150 ммоль, 66%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,91 (уш, 2H, NH₂), 6,30 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 6,73 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,19 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,41-7,48 (м, 2H, H_{аром}), 7,59 (д, 1H, H_{аром}, J=8,5 Гц), 8,19 (д, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 8,32 (д, 1H, H_{py}, J=5,7 Гц), 13,46 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 105,28, 106,21, 116,39, 118,80, 120,63, 121,09, 123,14, 123,28, 124,50, 126,31, 126,55, 137,91, 142,76 (CF₃), 143,69, 146,74, 153,37, 154,68, 163,25. ЖХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100).

Синтез 69A 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-(трифторметил)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-он

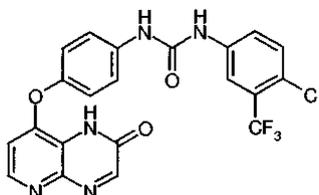


Применяли способ E1 с трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом, получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества (222 мг, 0,596 ммоль, 53%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 5,89 (уш, 2H, NH₂), 6,57 (д, 1H, H_{аром}, J=5,2 Гц), 6,73 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,17 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,41-7,47 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (д, 1H, H_{аром}, J=7,8 Гц), 8,17 (д, 1H, H_{аром}, J=7,7 Гц), 6,26 (д, 1H, H_{аром}, J=5,2 Гц), 13,54 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 118,80, 119,18, 121,09, 121,38, 123,12, 123,47, 124,58, 126,43, 126,49, 131,55, 138,40, 141,98, 143,55, 146,04, 153,36, 155,01. ЖХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100).

(VI) Мочевины из общих промежуточных соединений.

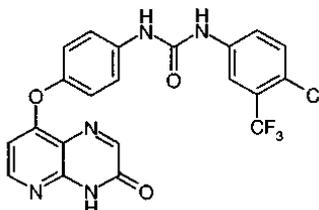
Синтез 70 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-042)



Способ F1 (удаление защитной группы Вос и сочетание с изоцианатом, проводимые в одном реакционном сосуде). трет-Бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбамат (0,240 г, 0,67 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч. Выпаривали растворитель в вакууме и растворяли полученное темное масло в ТГФ (3 мл) и триэтиламине (1 мл). Добавляли за один прием 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (0,180 г, 0,80 ммоль) и перемешивали полученный раствор в течение ночи при 45°C в атмосфере Ar. Затем раствор охлаждали, выпаривали и перекристаллизовывали полученный неочищенный продукт из дихлорметана и диэтилового эфира, получая целевое соединение (15 мг, выход 5%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,82 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,24 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,62 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,66 (дд, 1H, J=9,0, 2,6 Гц), 7,71 (д, 2H, J=8,9 Гц), 8,12 (д, 1H, J=2,6 Гц), 8,34 (д, 1H, J=5,5 Гц), 8,41 (с, 1H), 8,98 (уш, 1H), 9,18 (уш, 1H), 12,54 (уш, 1H); ЖХ-МС (m/z): 476 (M+H, 100).

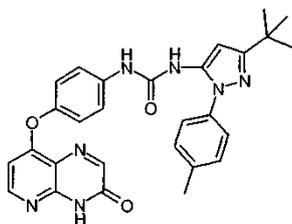
Синтез 71 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-020)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенилкарбаматом и 4-хлор-3-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (выход 83%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,53 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,18 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,58-7,70 (м, 4H), 8,13 (д, 1H, 1,9 Гц), 8,19 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=5,6 Гц), 9,14 (уш, 1H), 9,36 (уш, 1H), 12,88 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 476 (M+H, 100).

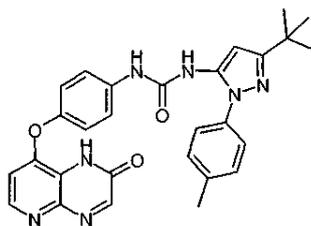
Синтез 72 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-016)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил-карбаматом и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-*p*-толил-1Н-пиазолом, получая целевое соединение (выход 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,25 (с, 3H), 1,28 (с, 9H), 6,35 (с, 1H), 6,52 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 7,17 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,32-7,43 (система АВ, 4H), 7,51 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 8,17 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, 5,4 Гц), 8,34 (уш, 1H), 9,12 (уш, 1H), 12,87 (уш, 1H); ЖХ-МС (m/z): 510 (M+H, 100).

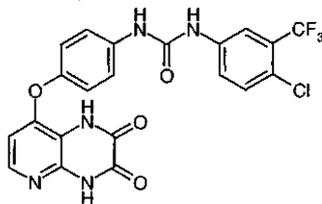
Синтез 73 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толил-1Н-пиазол-5-ил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (АА-040)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил-карбаматом и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-*p*-толил-1Н-пиазолом, получая целевое соединение (выход 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 3H), 1,29 (с, 9H), 5,41 (с, 1H), 6,07 (д, 1H, 5,8 Гц), 7,26 (д, 2H, 8,8 Гц), 7,32-7,41 (система АВ, 4H), 7,45 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,54 (д, 1H, 5,8 Гц), 8,28 (с, 1H), 8,30 (уш, 1H), 9,0 (уш, 1H), 10,12 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 510 (M+H, 100).

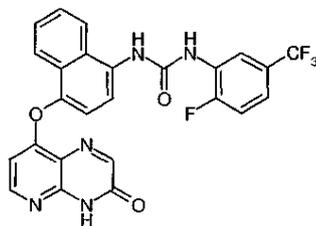
Синтез 74 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (АА-050)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминофенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2,3(1H,4H)-дионом и 4-хлор-3-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (выход 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,62 (д, 1H, $J=5,3$ Гц), 7,41 (д, 2H, $J=8,6$ Гц), 7,52 (д, 2H, $J=8,6$ Гц), 8,26 (д, 1H, $J=5,3$ Гц), 9,03 (уш, 1H), 9,41 (уш, 1H), 12,39 (уш, 1H), 12,98 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 492 (M+H, 100).

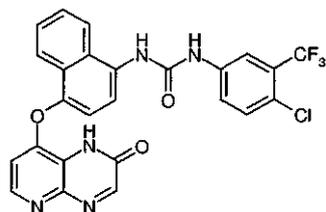
Синтез 75 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (АА-012)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (выход 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,32 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,38-7,62 (м, 6H), 7,88-7,94 (система АВ, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 8,43 (д, 1H, $J=4,8$ Гц), 8,64 (уш, 1H), 10,52 (уш, 1H), 10,93 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 510 (M+H, 100).

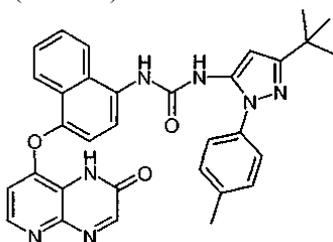
Синтез 76 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(1-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (АА-037)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом и 4-хлор-3-трифторметилфенилизоцианатом, получая целевое соединение (выход 87%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,23 (д, 1H, $J=5,9$ Гц), 7,23 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,53-7,59 (м, 3H), 7,79 (д, 1H, 8,0 Гц), 7,84 (д, 2H, 8,5 Гц), 8,08 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, 6,8 Гц), 8,33 (д, 1H, 2,9 Гц), 8,38 (д, 1H, 8,5 Гц), 11,46 (с, уш, 1H), 12,39 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 526 (M+H, 100).

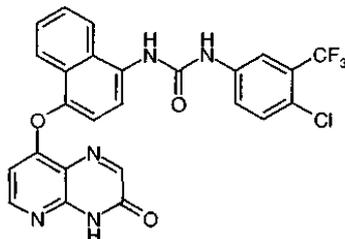
Синтез 77 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-033)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-*p*-толил-1H-пиазолом, получая целевое соединение (выход 40%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,4 (м, 2H) 7,35-7,66 (м, 4H), 7,87 (д, 1H, 8,5 Гц), 7,97 (д, 1H, 8,5 Гц), 8,12 (д, 1H, 8,7 Гц), 8,23 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, 5,7 Гц), 8,80 (уш, 1H), 9,18 (уш, 1H), 12,83 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 560 (M+H, 100).

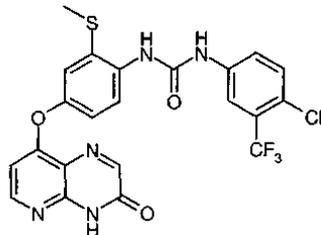
Синтез 78 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-013)



Применяли способ F1 с трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)нафталин-1-илкарбаматом и 4-хлор-3-трифторметилфенилизоцианатом, получая целевое соединение (выход 91%).

^1H -ЯМР (CD_3OD), δ (м.д.), J (Гц): 6,72 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,46 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 7,42-7,63 (м, 4H), 7,82 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 7,91 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 8,20 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,27 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 8,51 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 526 (M+H, 100).

Синтез 79 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-023)

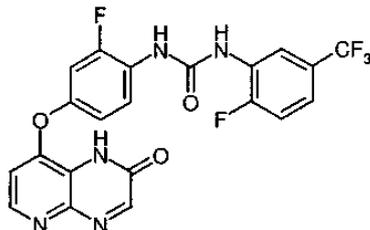


Применяя способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)феноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-оном и 4-хлор-3-трифторметилфенилизоцианатом, получая целевое соединение (48 мг, 92%) в виде бледно-белого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH_3); 6,61 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 7,07 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,26 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 7,62 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,86 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,7$ Гц), 8,11 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, NH или CH), 8,21 (с, 1H, NH или CH), 8,36 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 9,75 (с, 1H, NH или CH), 12,89 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 106,1, 116,4, 117,9, 118,2, 119,7, 121,6, 122,7, 123,4, 123,7, 124,2, 126,6, 131,9, 133,6, 139,2, 145,3, 150,0, 150,9, 152,0, 152,4, 156,4, 160,7.

ЖХ-МС (m/z): 522 (M+H, 100), ν =5,24 мин.

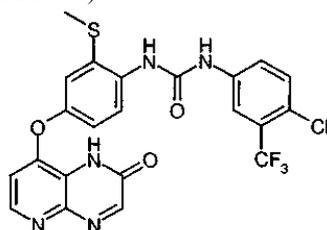
Синтез 80 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-023)



Способ F2. Раствор 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (21,4 мг, 78,6 мкмоль) в сухом ДМСО (1 мл) в атмосфере Ar обрабатывали 2-фтор-5-трифторфенилизоцианатом (11,5 мкл, 80 мкмоль) и перемешивали полученный бледно-желтый раствор при КТ. Через 3 ч раствор разбавляли H_2O (20 мл) и отделяли фильтрованием полученный осадок. Промывка толуолом (3×20 мл) приводила к получению целевого соединения в виде бежевого порошка. Выход: 30 мг (81%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,94 м.д. (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 7,09 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,32 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,40 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,50 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,23 (т, J=8,1 Гц, $H_{аром}$), 8,37 (д, J=5,5 Гц, H_{py}), 8,40 (с, 1H, $H_{аром}$), 8,63 (м, 1H, $H_{аром}$), 9,23 (с, 1H, NH), 9,38 (с, 1H, NH), 12,58 (уш с, 1H, NHAr); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 108,5, 110,4, (д, J_{FC} =22 Гц), 116,1 (д, J_{FC} =21 Гц), 116,5 (м), 119,5 (уш), 121,9, 122,8, 124,6 (д, J_{FC} =11 Гц), 125,0, 125,4 (д, J_{FC} =30 Гц), 128,5, 144,4 (уш), 145,3, 148,7 (д, J_{FC} =10 Гц), 151,4, 152,0, 152,3 (уш), 152,4 (д, J_{FC} =246 Гц), 153,5 (д, J_{FC} =248 Гц), 155,0, 155,4 (уш); ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): δ = -60,7, -123,9, -125,2 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 478,1 (M+H, 100), ν = 4,89 мин; МСВР (3,38 мин): m/z вычисл. для $C_{21}H_{13}F_5N_5O_3$ [M+H $^+$]: 478,09331; найдено: 478,09355.

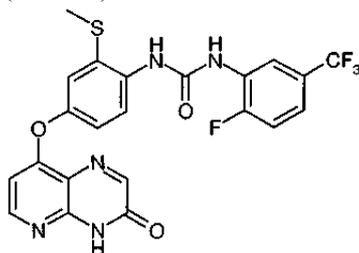
Синтез 81 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-045)



Применяя способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном и 4-хлор-3-трифторметилфенилизоцианатом, получали целевое соединение (15 мг, 29%) в виде бледно-коричневого порошка.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH_3); 6,90 (д, 1H, H_{py} , J=5,3 Гц), 7,10 (дд, 1H, $H_{аром}$, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц), 7,29 (д, 1H, $H_{аром}$, J=2,4 Гц), 7,63 (м, 2H, $H_{аром}$), 7,87 (д, 1H, $H_{аром}$, J=8,8 Гц), 8,11 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,22 (с, 1H, NH или CH), 8,36 (м, 1H, H_{py}), 8,42 (с, 1H, NH или CH), 9,76 (с, 1H, NH или CH), 12,57 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,7, 110,0, 116,4, 118,0, 119,9, 122,2, 122,7, 123,4, 124,1, 126,7, 131,6, 131,9, 133,7, 138,8, 139,2, 149,8, 152,4. ЖХ-МС (m/z): 522 (M+H, 100), ν =5,10 мин.

Синтез 82 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-024)

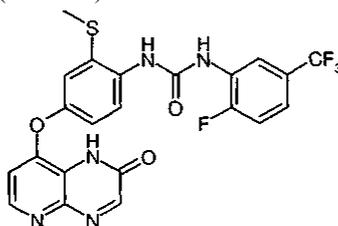


Применяя способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-оном и 2-фтор-5-трифторметилфенилизоцианатом, получали целевое соединение (26 мг, 62%) в виде порошка.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH_3), 6,61 (д, 1H, $H_{py,5}$, J=5,6 Гц), 7,06 (дд, 1H, $H_{аром}$, J=8,6 Гц, J=2,3 Гц), 7,24 (д, 1H, $H_{аром}$, J=2,3 Гц), 7,39 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,49 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,85 (д, 1H, $H_{аром}$, J=8,7 Гц), 8,18 (с, 1H, NH или CH), 8,36 (д, 1H, $H_{py,6}$, J=5,6 Гц), 8,64 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,68 (с, 1H, NH или CH), 9,53 (с, 1H, NH или CH), 12,90 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,3, 106,1, 115,9, 116,1, 116,7, 117,6, 118,2, 119,2, 122,7, 125,1, 125,4, 128,6, 132,2, 133,2, 145,4, 150,1, 150,9, 152,0, 152,4, 154,4, 156,3, 160,7. ЖХ-МС (m/z): 506 (M+H, 100), ν =4,85 мин.

Синтез 83 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-

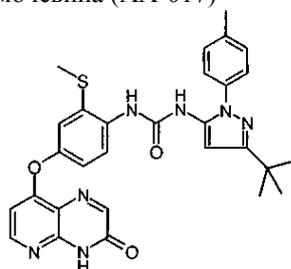
b)пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-046)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-оном и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (37 мг, 73%) в виде порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,89 (д, 1H, H_{py,5}, J=5,3 Гц), 7,09 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,5 Гц), 7,26 (д, 1H, H_{аром}, J=2,5 Гц), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 7,50 (м, 1H, H_{аром}), 7,85 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,36 (д, 1H, H_{py,6}, J=5,2 Гц), 8,42 (с, 1H, NH или CH), 8,64 (м, 1H, H_{аром}), 8,69 (с, 1H, NH или CH), 9,54 (с, 1H, NH или CH), 12,60 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,4, 110,0, 115,9, 116,1, 116,7, 117,7, 119,1, 119,4, 122,7, 124,8, 125,1, 125,4, 128,5, 132,0, 133,3, 145,3, 149,9, 152,4, 154,5. ЖХ-МС (m/z): 506 (M+H, 100), v_y=5,00 мин.

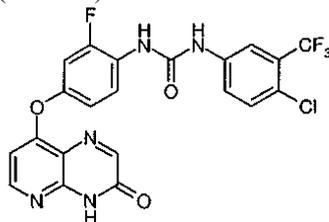
Синтез 84 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-017)



Применяя способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и трет-бутил-5-изотиоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получали целевое соединение (5 мг, 8%) в виде белого порошка после очистки на силикагеле (элюент: ДХМ/ЕtОAc:1/1, R_f=0,57).

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1,31 (с, 9H, трет-Bu), 2,23 (с, 3H, CH₃), 2,31 (с, 3H, SCH₃), 6,30 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,49 (д, 1H, H_{py}, J=5,8 Гц), 7,02 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,9 Гц, J=2,7 Гц), 7,19 (м, 4H, H_{аром}), 7,31 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,81 (с, 1H, NH или CH), 8,16 (д, 1H, H_{аром}, J=8,9 Гц), 8,26 (с, 1H, NH или CH), 8,30 (д, 1H, H_{py}, J=5,8 Гц), 11,37 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 556 (M+H, 100).

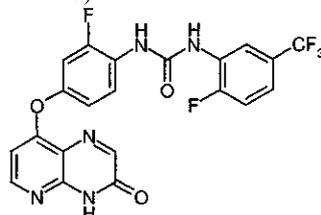
Синтез 85 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-025)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 3-трифторметил-4-хлорфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение, выход: 88%.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,67 м.д. (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 7,06 (д, 1H, H_{аром}), 7,30 (д, 1H, H_{аром}), 7,66 (м, 2H, H_{аром}), 8,12 (м, 2H, H_{аром}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,5 Гц, H_{py}), 8,88 (с, 1H, NH), 9,92 (с, 1H, NH), 12,91 (уш с, 1H, NHAr); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = -61,5, -124,2 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 494.1 (M+H, 100), v_y = 5,24 мин; МСВР (6,17 мин): m/z вычисл. для C₂₁H₁₃ClF₄N₅O₃ [M+H⁺]: 494,06376; найдено: 494,06335.

Синтез 86 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-026)

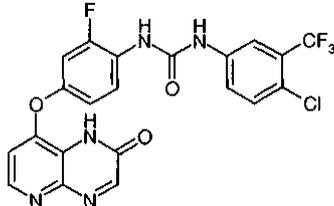


Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 2-фтор-5-

трифторметилфенилизоцианатом, получая целевое соединение, выход = 80%.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,67 м.д. (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{Py}), 7,08 (м, 1H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 7,40 (м, 1H, H_{аром}), 7,51 (м, 1H, H_{аром}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 8,23 (т, J=8,1 Гц, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,5 Гц, H_{Py}), 8,64 (м, 1H, H_{аром}), 9,20 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH), 12,91 (уш с, 1H, NHAr); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ = -60,8, -124,0, 125,2 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 478,1 (M+H, 100), ву = 5,04 мин; МСВР (3,38 мин): m/z вычисл. для C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H⁺]: 478,09331; найдено: 478,09355.

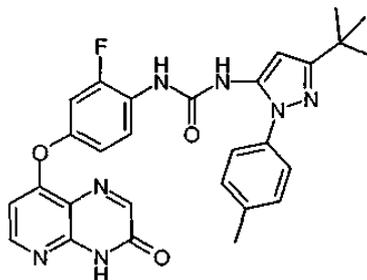
Синтез 87 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-048)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 3-трифторметил-4-хлорфенилизоцианатом, получая целевое соединение в виде бежевого порошка. Выход: 60 мг (79%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,93 м.д. (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 7,08 (м, 1H, H_{аром}), 7,30 (м, 1H, H_{аром}), 7,64 (м, 2H, H_{аром}), 8,12 (м, 2H, H_{аром}), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 8,41 (с, 1H, H_{аром}), 8,78 (с, 1H, NH), 9,57 (с, 1H, NH), 12,58 (уш с, 1H, NHAr); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 116,5, 108,6, 110,4 м.д. (д, J_{FC}=23 Гц), 154,9 (уш), 116,6 (д, J_{FC}=6 Гц), 121,7, 122,6, 123,0, 123,5, 123,8, 124,6 (д, J_{FC}=11 Гц), 125,3, 126,0, 126,8 (кв, J_{FC}=30 Гц), 128,5, 132,1, 139,1, 144,4 (уш), 145,3, 148,9 (д, J_{FC}=10 Гц), 152,2, 152,8 (д, J_{FC}=248 Гц); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ = -61,5, -125,0 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 494,1 (M+H, 100), ву = 4,89 мин; МСВР (3,38 мин): m/z вычисл. для C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H⁺]: 478,09331; найдено: 478,09355.

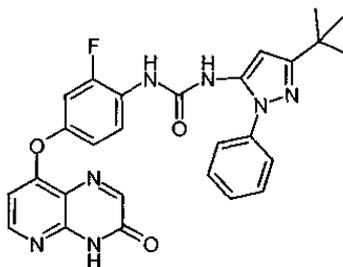
Синтез 88 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-018)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиазолом, получая целевое соединение в виде почти белого твердого вещества. Выход: 35 мг (42%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 м.д. (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (с, 3H, CH₃), 6,39 (с, 1H, H_{Py}), 6,66 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{PyT}), 7,41-7,29 (м, 5H, H_{аром}), 7,06 (м, 1H, H_{аром}), 8,21-8,17 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 8,79 (с, 1H, NH), 9,00 (с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH_{аром}); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ = -125,2 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 528,1 (M+H, 100), ву=5,07 мин; МСВР (6,12 мин): m/z вычисл. для C₂₈H₂₆FN₇NaO₃ [M+Na⁺]: 514,09090; найдено: 514,09051.

Синтез 89 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-019)

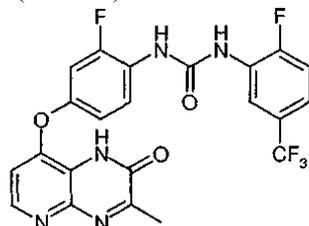


Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиазолом, получая целевое соединение. Выход 50 мг (60%) твердого вещества кремового цвета.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 м.д. (с, 9H, трет-Bu), 6,40 (с, 1H, H_{PyT}), 6,66 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 7,04 (м, 1H, H_{аром}), 7,29 (м, 1H, H_{аром}), 7,42 (м, 1H, H_{аром}), 7,55-7,53 (м, 4H, H_{аром}), 8,17-8,16 (м, 2H, H_{аром}), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 8,83 (с, 1H, NH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,90 (уш с, 1H, NHAr); ¹³C-ЯМР

(ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 95,1, 106,5, 108,5 (д, $J_{FC}=22$ Гц), 116,4 (д, $J_{FC}=3$ Гц), 118,4, 121,8, 124,4, 124,9 (д, $J_{FC}=12$ Гц), 127,4, 129,3, 136,9, 138,4, 145,5, 148,6 (д, $J_{FC}=10$ Гц), 151,2, 151,3, 152,2, 152,3 (д, $J_{FC}=245$ Гц), 153,3, 156,4, 160,5, 160,8, 171,2; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -125,2$ м.д.; ЖХ-МС (m/z): 514,2 (M+H, 100), $\nu=4,93$ мин; МСВР (5,95 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 514,19974; найдено: 514,19964.

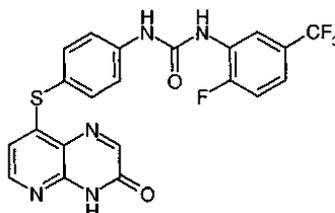
Синтез 90 1-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-049)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение; выход 85%.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,49 м.д. (с, 3H, CH $_3$) 6,89 (д, 1H, J=5,6 Гц, ν_{FH}), 7,08 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,53 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,23 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{py}), 8,64 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,19 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH), 12,42 (уш с, 1H, NH $_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -60,7, -124,0, -125,3$ м.д.; ЖХ-МС (m/z): 492,1 (M+H, 100), $\nu=4,98$ мин; МСВР (6,04 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$ [M+Na $^+$]: 514,09090; найдено: 514,09051.

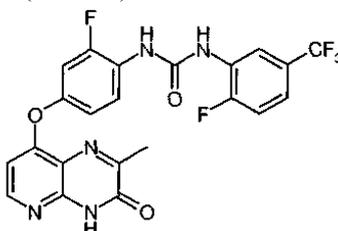
Синтез 91 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илтио)фенил)мочевина (AA-027)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминофенилтио)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном (36,7 мг, 136 мкмоль) и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом (22,5 мкл, 136 мкмоль), получая целевое соединение. Выход: 53 мг (82%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,40 (д, J=5,3, 1H, H_{py}), 7,43 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,52 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,60 (д, J=8,3, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,70 (д, J=8,3, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,20-8,22 (м, 2H, H_{py}), 8,62 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,03 (д, $^4J_{\text{FH}}=2,6$, 1H, NH), 9,53 (с, 1H, NH), 12,87 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 114,6, 116,2 (д, $J_{FC}=21,1$), 116,8 (м), 119,6, 119,7, 122,8, 123,0, 125,1 (д, $J_{FC}=40$), 125,4 (м), 128,4 (д, $J_{FC}=11,1$), 136,9, 141,2, 143,4, 150,0, 151,0, 152,0, 152,4, 153,6 (д, $J_{FC}=21,1$), 156,8; ЖХ-МС (m/z): 476,0 (M+H, 100), $\nu=5,42$ мин; МСВР (6,53 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ [M+H $^+$]: 476,07988; найдено: 476,07980.

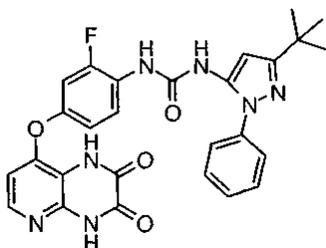
Синтез 92 1-(2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-028)



Применяли способ F2 с 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом и 8-(4-амино-3-фторфенокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном, получая целевое соединение, выход 81%.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,43 (с, 3H, CH $_3$), 6,60 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 7,07 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,33 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,24 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,29 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,64 (д, J=5,4, 1H, H_{py}), 9,20 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160,3, 156,4, 153,1, 152,2, 151,2, 150,5, 145,6, 125,8, 123,9, 118,5, 116,0, 109,0, 106,8, 79,4, 28,0$ м.д.; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -60,7, -124,0, -125,3$ м.д.; ЖХ-МС (m/z): 492,1 (M+H, 100), 5,17 мин; МСВР (7,15 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 492,10896; найдено: 492,10843.

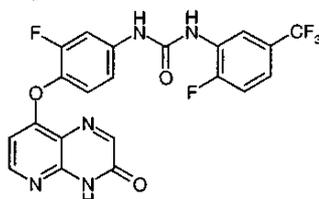
Синтез 93 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)мочевина (AA-091)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пирозин-2,3(1H,4H)-дионом (50 мг, 173 мкмоль) и раствором 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пирозола (5,7 мл 61 mM раствора в CH_2Cl_2 , 347 мкмоль), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 65 мг (71%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 6,38 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пирозол}}$), 6,57 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 7,00 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,22 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,42 (м, 1H, $J=8,3$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,54 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,96 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 8,11 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,05 (с, 1H, NH), 9,10 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 11,91 (уш с, 1H, NH), 12,40 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 95,7, 108,2 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 112,5, 116,1, 121,8, 124,3, 124,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 127,3, 129,2, 136,9, 138,5, 140,6, 143,2, 148,7 (д, $J_{\text{FC}}=9,8$), 150,3, 151,6, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 154,8, 156,0, 160,8; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -124,4; ЖХ-МС (m/z): 531,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,54$ мин; МСВР (3,07 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$]: 530,19466; найдено: 530,19433.

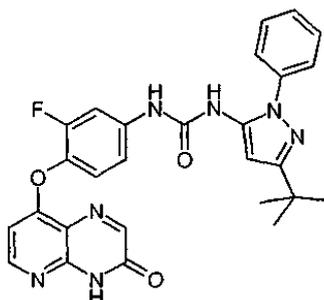
Синтез 94 1-(3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пирозин-8-илокси)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-086)



Применяя способ F2 с 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пирозин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18 ммоль), получали целевое соединение (42 мг, 49%) в виде коричневого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,60 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,7$ Гц), 7,27-7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44-7,49 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,53-7,57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,81 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=12,9$ Гц, $J=2,3$ Гц), 8,24 (с, 1H, NH или CH), 8,39 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,7$ Гц), 8,63 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,4$ Гц и $J=2,0$ Гц), 9,04 (с, 1H, NH или CH), 9,54 (с, 1H, NH или CH), 13,00 (с, 1H, NH). ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -60,06, -123,20, -128,06. ЖХ-МС (m/z): 478 (M+H, 100), $\text{vu}=2,65$ мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$: 478,0933; найдено: 478,0929.

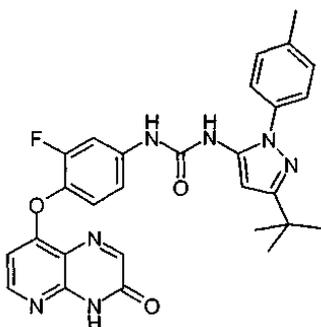
Синтез 95 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пирозол-5-ил)-3-(3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пирозин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-087)



Применяя способ F2 с 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пирозин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18 ммоль), получали целевое соединение (26 мг, 28%) в виде коричневого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,32 (с, 9H, трет-Bu), 6,43 (с, 1H, CH), 6,58 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,5$ Гц), 7,21-7,25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,37 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=9,0$ Гц), 7,43-7,48 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56-7,59 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,74 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=13,2$ Гц, $J=2,0$ Гц), 8,23 (с, 1H, NH или CH), 8,38 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,3$ Гц), 8,57 (с, 1H, NH или CH), 9,41 (с, 1H, NH или CH), 12,99 (с, 1H, NH). ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -128,21. ЖХ-МС (m/z): 514 (M+H, 100), $\text{vu}=2,61$ мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$: 514,1997; найдено: 514,2001.

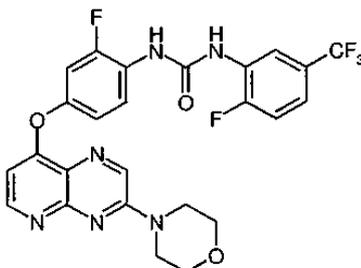
Синтез 96 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пирозол-5-ил)-3-(3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пирозин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-088)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-2-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18 ммоль), получая целевое соединение (26 мг, 27%) в виде коричневого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,32 (с, 9H, трет-Бу), 2,41 (с, 3H, CH_3), 6,41 (с, 1H, CH), 6,58 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 7,21-7,24 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,35-7,40 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,42-7,45 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,74 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=13,2$ Гц, $J=2,2$ Гц), 8,23 (с, 1H, NH или CH), 8,38 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 8,51 (с, 1H, NH или CH), 9,41 (с, 1H, NH или CH), 12,99 (с, 1H, NH). ^{19}F -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): -128,21. ЖХ-МС (m/z): 528 (M+H, 100), $\text{vu}=2,67$ мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$: 528,2153; найдено: 528,2156.

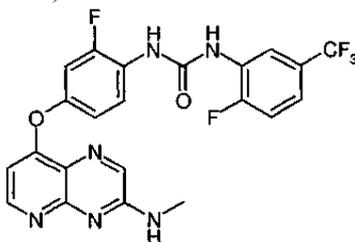
Синтез 97 1-(2-фтор-4-(3-морфолинопиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-054)



Способ F3. 2-Фтор-4-(3-морфолинопиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)анилин (29 мг, 85 мкмоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл), получая светло-желтый раствор. Добавляли к указанному раствору 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианат (25 мкл, 170 мкмоль) и через 3 ч выпаривали все летучие составляющие. Полученное желтое масло растворяли в CH_2Cl_2 и очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Элюирование EtOAc давало продукт в виде желтой полосы. Выход: 44 мг (96%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 3,76 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,70 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 7,04 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,62-8,65 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{H}_{\text{py}}$), 8,84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,18 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 44,4, 65,9, 105,9, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=20,7$), 116,3, 116,6, 119,5, 122,6, 122,8, 124,2 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 136,3, 149,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,4$), 152,1 (д, $J_{\text{FC}}=16,4$), 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 153,7, 153,9, 160,3; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,7, -124,0, -125,3; ЖХ-МС (m/z): 547,0 (M+H, 100), $\text{vu} = 4,35$ мин; МСВР (6,65 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 547,15116; найдено: 547,15163.

Синтез 98 1-{2-фтор-4-(3-(метиламино)пиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил}-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-055)

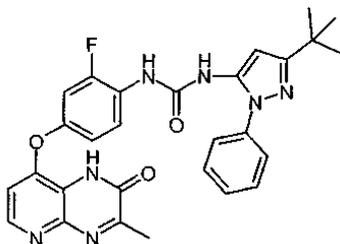


Применяли способ F2 с 2-фтор-5-(трифторметил)фенилизотиоцианатом и 8-(4-амино-3-фторфенокси)-*N*-метилпиридо[2,3-*b*]пиазин-3-амином, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 56 мг (80%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,95 (д, $J=4,6$, 3H, NHCH_3), 6,61 (д, $J=5,4$, 1H, H_{py}), 7,03 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,28 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,40 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,03 (уш кв, $J=4,6$, 1H, NH_{Me}), 8,20 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,31 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,54 (д, $J=5,4$, 1H, H_{py}), 8,64 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,17 (с, 1H, NH), 9,34 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 27,1, 105,3, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=20,5$), 116,3 (д, $J_{\text{FC}}=2,6$), 116,6 (м), 119,4 (м), 122,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,3$), 122,8, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 139,6 (уш), 149,6 (д,

$J_{FC}=10,3$), 152,0, 152,4 (д, $J_{FC}=245$), 152,8, 153,4, 153,4 (д, $J_{FC}=248$), 155,3, 160,4; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8, -124,0, -125,3; ЖХ-МС (m/z): 491,0 (M+H, 100), $\nu = 1,87$ мин; МСВР (6,65 мин): m/z вычисл. для $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; найдено: 547,15163.

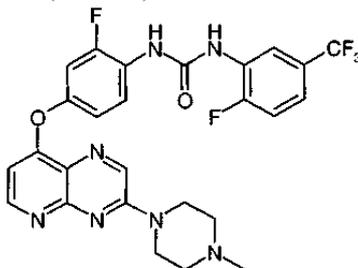
Синтез 99 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-041)



Применяли способ F3 с 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом и 8-(4-амино-3-фторфенокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,49 (с, 3H, CH $_3$), 6,85 (с, 1H, H $_{Py}$), 6,85 (д, 1H, J=5,6 Гц, H $_{Py}$), 7,04 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,27 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,43 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,54 (м, 4H, H $_{аром}$), 8,15 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H, H $_{Py}$), 8,83 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH), 12,40 (уш с, 1H, NHAr); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 21,0, 108,5 (д, $J_{FC}=21$), 109,7, 116,1 (д, $J_{FC}=6$), 116,6 (м), 119,5 (уш), 121,8 (м), 122,8, 124,5 (д, $J_{FC}=10,8$), 125,0, 125,4 (м), 128,1, 128,5 (д, $J_{FC}=11,4$), 143,9, 145,0, 148,8 (д, $J_{FC}=10,4$), 151,3, 152,0, 152,3 (д, $J_{FC}=246$), 153,4 (д, $J_{FC}=249$), 154,5; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=-125,3$ м.д. ЖХ-МС (m/z): 528,1 (M+H, 100), $\nu = 4,97$ мин; МСВР (6,04 мин): m/z вычисл. для $C_{22}H_{14}F_5N_5NaO_3$ [M+Na $^+$]: 514,09090; найдено: 514,09051.

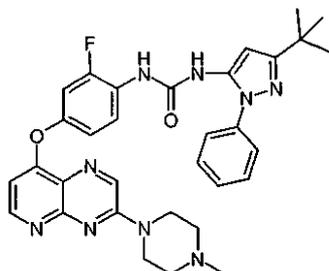
Синтез 100 1-(2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-056)



Применяли способ F3 с 2-фтор-5-(трифторметил)фенилизотиоцианатом и 2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)анилином, получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 30 мг (64%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,26 (с, 3H, CH $_3$), 2,48 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 3,86 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 6,68 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 7,06 (м, 2H, H $_{аром}$), 7,32 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,43 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,52 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,22 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,63 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 8,66 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,86 (с, 1H, H $_{аром}$), 9,19 (с, 1H, NH), 9,36 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 43,9, 45,7, 54,2, 105,8, 108,3 (д, $J_{FC}=22,3$), 116,1 (д, $J_{FC}=21,4$), 116,3 (д, $J_{FC}=2,6$), 116,6 (м), 119,5 (м), 122,0 (д, $J_{FC}=2,3$), 122,3, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{FC}=11,4$), 136,4, 149,6, 149,7, 151,5, 152,4 (д, $J_{FC}=245$), 153,4, 153,4 (д, $J_{FC}=248$), 153,6, 153,8, 160,3; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8, -124,0, -125,3 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 560,1 (M+H, 100), $\nu = 3,18$ мин; МСВР (6,65 мин): m/z вычисл. для $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; найдено: 547,15163.

Синтез 101 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-053)

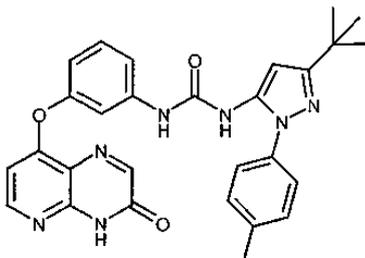


Применяли способ F3 с 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом и 2-фтор-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)анилином, получая целевое соединение в виде твердого вещества кремового цвета. Выход: 44 мг (77%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,31 (уш, 3H, CH $_3$), 2,56 (уш, 4H,

$N(CH_2CH_2)_2NMe$, 3,88 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2NMe$), 6,41 (с, 1H, H_{pyz}), 6,66 (д, $J=5,3$, 1H, H_{py}), 7,03 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,27 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,45 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,56 (м, 4H, $H_{аром}$), 8,15 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,61 (д, $J=5,3$, 1H, H_{py}), 8,86 (м, 2H, $NH + H_{аром}$), 9,00 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 43,7, 45,3, 54,0, 95,2, 105,8, 108,3 (д, $J_{FC}=22,3$), 116,2 (д, $J_{FC}=2,6$), 121,8 (д, $J_{FC}=2,3$), 122,4, 124,4, 124,5 (д, $J_{FC}=11,8$), 127,3, 129,3, 136,4, 137,0, 138,5, 149,3 (д, $J_{FC}=10,6$), 151,4, 152,2, 152,4 (д, $J_{FC}=245$), 153,6, 153,8, 160,3, 160,8; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8, -124,0, -125,3 м.д.; ЖХ-МС (m/z): 596,1 (M+H, 100), $vu = 3,10$ мин; МСВР (6,65 мин): m/z вычисл. для $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; найдено: 547,15163.

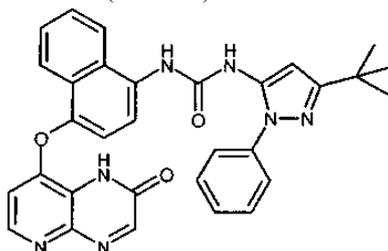
Синтез 102 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-006)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (46 мг, 65%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Бу), 2,36 (с, 3H, Me), 6,32 (с, 1H, $H_{аром}$), 6,58 (д, 1H, H_{py} , $J=6,6$ Гц), 6,82 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=6,8$ Гц), 7,21 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=7,2$ Гц), 7,30-7,43 (м, 6H, $H_{аром}$), 8,14 (с, 1H, $H_{аром}$), 8,35 (д, 1H, H_{py} , $J=6,8$ Гц), 8,74 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 9,30 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 12,88 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): 20,55 (CH_3), 30,17 (трет-Бу), 31,96 (трет-Бу), 95,84, 99,49, 106,47, 109,65, 113,47, 115,03, 118,50, 124,15 (2* C), 129,30, 129,57 (2* C), 130,48, 136,12, 136,59, 136,84, 141,56, 151,00, 151,72, 152,06, 154,39, 160,41, 160,50. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл для $C_{28}H_{27}N_7O_3$: 510,2248; найдено: 510,2253.

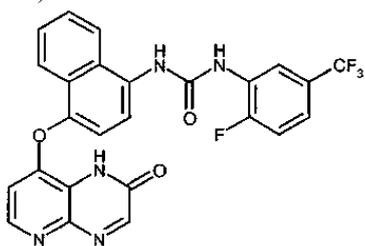
Синтез 103 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-034)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (11 мг, 17%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,31 (с, 9H, трет-Бу), 6,44 (с, 1H, $H_{аром}$), 6,65 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=5,4$ Гц), 7,41-7,47 (м, 2H, $H_{аром}$), 7,57-7,62 (м, 5H, $H_{аром}$), 7,66-7,69 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,93 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=8,4$ Гц), 7,96 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=8,3$ Гц), 8,11 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=8,5$ Гц), 8,27 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=4,5$ Гц), 8,47 (с, 1H, $H_{аром}$), 8,82 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 9,15 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 12,82 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,17 (трет-Бу), 32,02 (трет-Бу), 95,74, 109,39, 111,11, 118,36, 121,83, 122,27, 124,24 (2* C), 126,33, 126,76, 127,24, 129,28 (2* C), 132,25, 137,19, 138,65, 144,91, 145,29, 152,31, 154,65, 160,81. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $C_{31}H_{27}N_7O_3$: 546,2248; найдено: 546,2248.

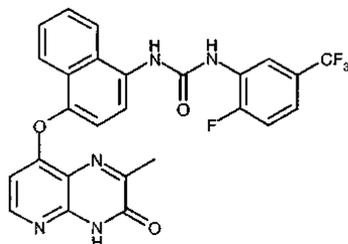
Синтез 104 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-038)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (65 мг, 98%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,64 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 7,38-7,42 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,53 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,9 Гц), 7,59 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,70 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 7,94 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,07 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,28 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,44 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,68 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 9,47 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,51 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,77 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 109,22, 115,97, 116,14, 116,66, 116,89, 118,09, 119,27, 121,82, 122,07, 122,75, 123,01, 124,92, 125,18, 125,46, 126,29, 126,76, 126,81, 127,54, 128,70, 128,79, 131,73. МСВР (ЭИ): m/z [M+H] вычисл для $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 510,1184; найдено: 510,1180.

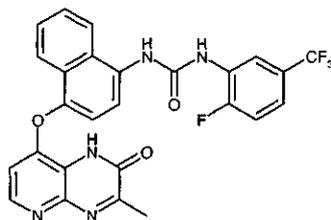
Синтез 105 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-014)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (50 мг, 61%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,54 (с, 3H, Me), 6,33 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,7 Гц), 7,40-7,43 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,54 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,8 Гц), 7,60 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,5 Гц), 7,72 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,88 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,10 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,19 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,27 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 8,70 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц, J=2,0 Гц), 9,34 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,40 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,79 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,51 (Me), 105,50, 115,97, 116,50, 117,29, 117,98, 119,22, 121,50, 122,07, 122,72, 124,89, 125,29, 126,35, 126,87, 127,38, 128,69, 131,71, 145,11, 145,67, 150,51, 152,39, 152,55, 154,36, 156,33, 159,10, 160,59. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; найдено: 524,1324.

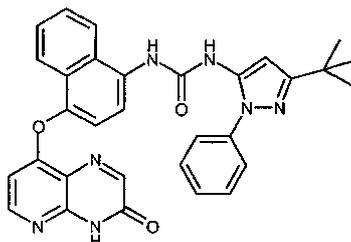
Синтез 106 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-039)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (28 мг, 42%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,52 (с, 3H, Me), 6,60 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 7,39-7,41 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,51-7,54 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,60 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 7,71 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,95 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,07 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,22 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,68 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=6,6 Гц), 9,39 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,66 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,97 (Me), 108,47, 115,95, 116,11, 116,58, 116,86, 117,98, 119,20, 121,86, 121,97, 122,73, 124,90, 125,32, 126,30, 126,72, 126,80, 127,06, 127,47, 128,68, 131,67, 143,93, 144,82, 145,02, 152,44, 152,61, 154,41. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; найдено: 524,1341.

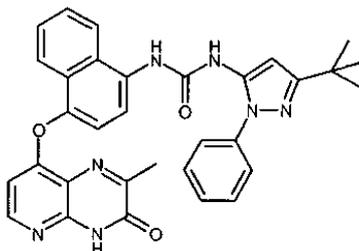
Синтез 107 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-008)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиазолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (65 мг, 80%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет- Bu), 6,39 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J= 5,7 Гц), 6,43 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,38 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,0 Гц), 7,55-7,61 (м, 5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,66 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,85 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 7,94 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,10 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,25 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,27 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,7 Гц), 8,80 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,13 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,94 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,10 (трет-Бу), 31,95 (трет-Бу), 95,68, 105,78, 117,03, 118,05, 118,40, 121,32, 122,35, 124,16 (2*С), 126,22, 126,68, 126,92, 127,17, 127,71, 129,21 (2*С), 132,12, 137,12, 138,58, 145,13, 145,44, 151,12, 152,10, 152,24, 156,46, 160,74, 161,31. МСВР (ЭИ): m/z [M+H] вычисл. для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 546,2248; найдено: 546,2250.

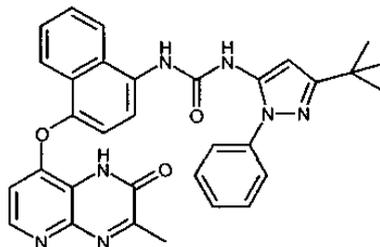
Синтез 108 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-009)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (56 мг, 71%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Бу), 2,48 (с, 3H, Me), 6,31 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,6 Гц), 6,43 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,37 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,43-7,46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,55-7,67 (м, 6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,84 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,95 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,10 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,18 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,6 Гц), 8,80 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,12 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,78 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,58 (CH_3), 30,13 (трет-Бу), 31,98 (трет-Бу), 95,63, 105,52, 117,30, 117,33, 118,37, 121,44, 122,36, 124,21 (2*С), 126,34, 126,68, 126,92, 127,21, 127,69, 129,26 (2*С), 132,14, 137,15, 138,58, 145,08, 145,64, 150,55, 152,23, 156,34, 159,15, 160,64, 160,75. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; найдено: 560,2407.

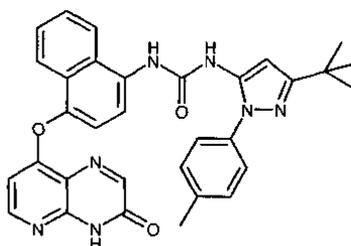
Синтез 109 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-035)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (50 мг, 41%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,51 (3H, с, Me), 6,43 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 6,59 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,38 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц), 7,55-7,61 (м, 5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,66 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,91-7,95 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,09 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,21 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,4 Гц), 8,80 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,13 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,65 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,95 (CH_3), 30,09 (трет-Бу), 31,95 (трет-Бу), 95,66, 108,51, 116,89, 118,33, 118,81, 121,79, 122,17, 124,16 (2*С), 126,28, 126,66, 126,69, 127,17, 127,74, 129,21 (2*С), 132,04, 137,12, 138,58, 143,77, 144,88, 144,99, 152,15, 152,24, 154,54, 160,74, 164,12. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; найдено: 560,2402.

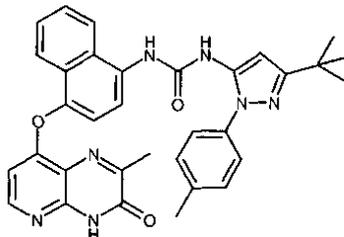
Синтез 110 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-010)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (80 мг, 70%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (с, 3H, Me), 6,40 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 6,41 (с, 1H, H_{аром}), 7,37-7,39 (м, 3H, H_{аром}), 7,47 (д, 2H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,57 (т, 1H, H_{аром}, J=7,6 Гц), 7,66 (т, 1H, H_{аром}, J=7,6 Гц), 7,86 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 7,97 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,11 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,25 (с, 1H, H_{аром}), 8,26 (д, 1H, H_{аром}, J=5,7 Гц), 8,77 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,13 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,94 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,51 (CH₃), 30,11 (трет-Bu), 31,90 (трет-Bu), 95,01, 105,75, 117,02, 118,03, 118,17, 121,30, 122,30, 124,26 (2*С), 126,21, 126,62, 126,89, 127,61, 129,61 (2*С), 132,14, 136,05, 136,71, 137,09, 145,02, 145,44, 151,09, 152,08, 156,44, 160,46, 161,30. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для C₃₂H₂₉N₇O₃: 560,2405; найдено: 560,2403.

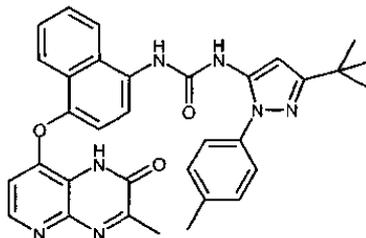
Синтез 111 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-011)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (67 мг, 69%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (с, 3H, Me), 2,48 (с, 3H, Me), 6,31 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 6,41 (с, 1H, H_{аром}), 7,37-7,38 (м, 3H, H_{аром}), 7,47 (д, 2H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,56 (т, 1H, H_{аром}, J=7,5 Гц), 7,66 (т, 1H, H_{аром}, J=7,4 Гц), 7,84 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 7,97 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,11 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,18 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 8,77 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,13 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,80 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,51 (2*CH₃), 30,11 (трет-Bu), 31,91 (трет-Bu), 95,03, 105,51, 117,21, 117,33, 118,21, 121,40, 122,30, 124,26 (2*С), 126,31, 126,60, 126,85, 127,60, 129,61 (2*С), 132,11, 136,05, 136,71, 137,09, 145,04, 145,61, 150,48, 152,09, 156,28, 159,09, 160,47, 160,60. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для C₃₃H₃₁N₇O₃: 574,2561; найдено: 574,2558.

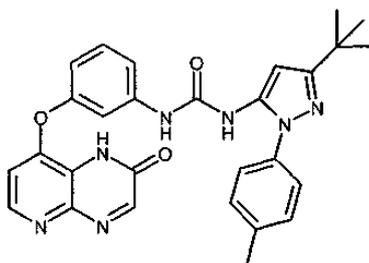
Синтез 112 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-036)



Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (71 мг, 49%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (3H, с, Me), 2,52 (3H, с, Me), 6,41 (с, 1H, H_{аром}), 6,59 (д, 1H, H_{аром}, J=5,4 Гц), 7,37-7,39 (м, 3H, H_{аром}), 7,47 (д, 2H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,57 (т, 1H, H_{аром}, J=7,6 Гц), 7,66 (т, 1H, H_{аром}, J=7,6 Гц), 7,92 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 7,96 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,09 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,21 (д, 1H, H_{аром}, J=5,4 Гц), 8,76 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,12 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,65 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,51 (CH₃), 20,93 (CH₃), 30,11 (трет-Bu), 31,90 (трет-Bu), 95,00, 108,48, 116,88, 118,10, 118,75, 121,77, 122,13, 124,26 (2*С), 126,26, 126,61, 126,67, 127,61, 129,61 (2*С), 132,05, 136,04, 136,71, 137,09, 143,72, 144,88, 152,08, 154,51, 160,46, 164,11. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для C₃₃H₃₁N₇O₃: 574,2561; найдено: 574,2560.

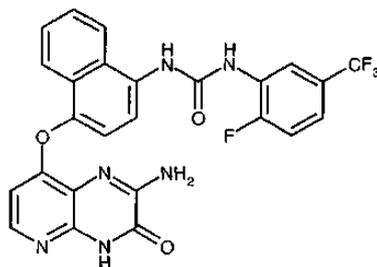
Синтез 113 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-031)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-б]пиазин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиазолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (9 мг, 13%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Bu), 2,37 (с, 3H, Me), 6,32 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,85 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=1,7 Гц), 6,89 (д, 1H, $\text{H}_{\text{py,5}}$, J= 5,3 Гц), 7,19 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,31-7,33 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,37-7,40 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,47 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37-8,41 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,23 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,54 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д., ДМСО- d_6): 20,55 (CH_3), 30,16 (трет-Bu), 31,95 (трет-Bu), 95,15, 109,72, 110,44, 113,64, 115,03, 124,32 (2* $^{\circ}\text{C}$), 129,63 (2* $^{\circ}\text{C}$), 130,46, 135,97, 136,78, 136,82, 141,30, 145,25, 151,41, 154,18, 154,65, 160,48. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 510,2248; найдено: 510,2250.

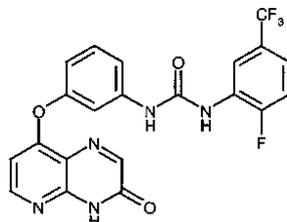
Синтез 114 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-015)



Применяли способ F2 с 2-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (73 мг, 89%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,32 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 7,27 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,40-7,42 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,54 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=9,8 Гц), 7,59 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,70 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц), 7,90 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 7,93 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,01 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,22 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,69 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц, J=1,9 Гц), 9,27 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,36 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,59 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 106,41, 115,99, 116,14, 116,44, 118,47, 119,10, 119,36, 121,67, 121,90, 122,72, 124,89, 125,32, 126,38, 126,67, 127,61, 128,74, 130,87, 142,97, 143,57, 146,16, 151,73, 152,35, 152,68, 154,32, 157,17. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$: 525,1293; найдено: 525,1292.

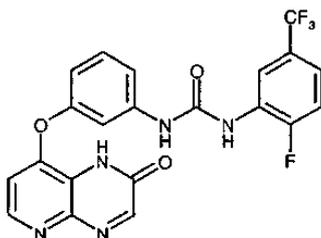
Синтез 115 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-007)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (30 мг, 42%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,61 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 6,89 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,0 Гц, J=1,9 Гц), 7,26 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц), 7,39-7,53 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 8,55 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 8,99 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,94 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 106,41, 109,96, 113,96, 115,31, 116,00, 116,96, 118,50, 119,56, 122,74, 125,30, 128,43, 130,63, 141,05, 145,76, 151,01, 152,06, 152,68, 154,43, 154,66, 156,71, 160,53. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; найдено: 460,1023.

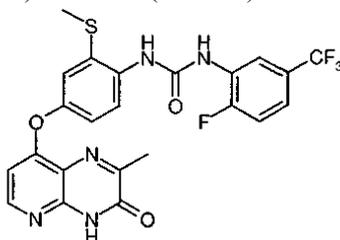
Синтез 116 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-032)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофеноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (49 мг, 73%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,87-6,88 (м, 2H, $H_{\text{аром}}$), 7,26 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц), 7,40-7,54 (м, 4H, $H_{\text{аром}}$), 8,35 (д, 1H, $H_{\text{py,6}}$, $J=5,3$ Гц), 8,40 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,54 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=7,2$ Гц), 9,05 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 9,52 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина}}$), 12,62 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 109,88, 110,21, 113,78, 115,14, 115,92, 116,09, 116,85, 119,46, 122,66, 125,11, 128,36, 130,41, 140,91, 144,46, 145,05, 151,96, 152,32, 152,60, 154,22, 154,57, 155,06. МСВР (ЭИ): m/z [$M + H$] вычисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; найдено: 460,1025.

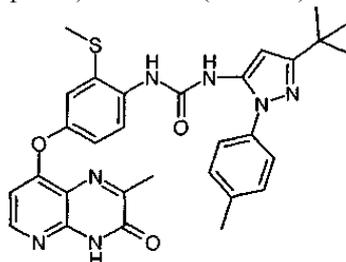
Синтез 117 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)мочевина (AA-060)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)феноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (5 мг, 12%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): : 2,50 (с, 3H, CH_3), 2,52 (с, 3H, CH_3), 6,66 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 7,17 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 7,35 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=2,7$ Гц), 7,42 (м, 2H, $H_{\text{аром}}$), 8,17 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,31 (м, 2H, H_{py} , + $H_{\text{аром}}$), 8,83 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 9,01 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 11,59 (уш, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 520 ($M+H$, 100), $\text{ву}=2,73$ мин.

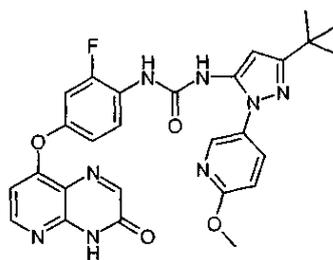
Синтез 118 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)мочевина (AA-061)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)феноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-*p*-толил-1H-пиазолом, получая целевое соединение (9 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 2,35 (с, 3H, CH_3), 2,37 (с, 3H, CH_3), 2,43 (с, 3H, CH_3), 6,44 (с, 1H, CH), 6,56 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 7,06 (дд, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц и $J=2,7$ Гц), 7,23-7,27 (м, 3H, $H_{\text{аром}}$, $J=2,7$ Гц), 7,42 (м, 2H, $H_{\text{аром}}$), 7,97 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,12 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,22 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 8,32 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 11,28 (уш, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 570 ($M+H$, 100), $\text{ву}=2,70$ мин. МСВР (ЭИ): m/z ($M+H$, 100) вычисл. для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 570,2281; найдено: 570,2282.

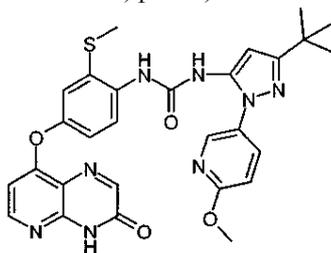
Синтез 119 1-(3-трет-бутил-1-(6-метоксипиазидин-3-ил)-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-062)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пирозин-3(4H)-оном и 5-(3-трет-бутил-5-изоцианато-1H-пирозол-1-ил)-2-метоксипиридином, получая целевое соединение (6 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,77 (с, 9H, трет-Бу), 4,40 (с, 3H, CH₃), 6,93 (с, 1H, CH), 7,15 (д, 1H, H_{py,5}, 6 Гц), 7,36 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,51 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 7,59 (дд, 1H, H_{аром}, J=11,7 Гц и J=2,6 Гц), 8,31 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц и J=2,6 Гц), 8,58 (с, 1H, H_{аром}), 8,68 (уш, 1H, H_{аром}), 8,75-8,82 (м, 4H, H_{py}+H_{аром}), 11,95 (уш, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 40,3, 42,6, 63,6, 106,0, 117,3, 118,5, 118,7, 121,4, 126,9, 129,4, 132,5, 132,6, 135,7, 140,5, 146,6, 147,8, 153,3, 156,2, 161,5, 161,7, 162,6, 166,5, 171,8, 172,2, 173,6. ¹⁹F-ЯМР (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): -126,99. ЖХ-МС (m/z): 545 (M+H, 100), ву=2,58 мин.

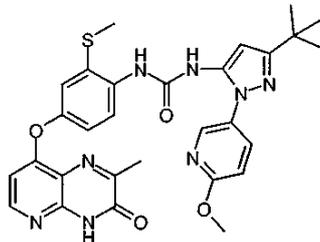
Синтез 120 1-(3-трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пирозол-5-ил)-3-(2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пирозин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-063)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-*b*]пирозин-3(4H)-оном и 5-(3-трет-бутил-5-изоцианато-1H-пирозол-1-ил)-2-метоксипиридином, получая целевое соединение (97 мг, 53%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, CH₃), 3,92 (с, 3H, SCH₃), 6,37 (с, 1H, CH), 6,59 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 6,99 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,74 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,85 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 8,18 (с, 1H, NH), 8,33 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,35 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, CH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,94 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 106,1, 110,8, 117,7, 118,2, 119,3, 124,4, 129,6, 132,0, 133,6, 136,3, 136,6, 142,6, 145,3, 149,9, 150,9, 151,9, 152,0, 156,3, 160,7, 161,0, 162,4. ЖХ-МС (m/z): 573 (M+H, 100), ву=2,56 мин.

Синтез 121 1-(3-трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пирозол-5-ил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пирозин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)мочевина (AA-064)

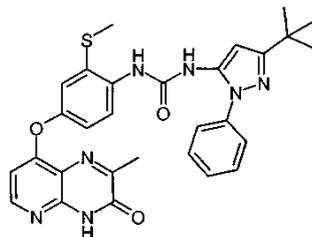


Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-2-метилпиридо[2,3-*b*]пирозин-3(4H)-оном и 5-(3-трет-бутил-5-изоцианато-1H-пирозол-1-ил)-2-метоксипиридином, получая целевое соединение (33 мг, 35%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, CH₃), 2,44 (с, 3H, CH₃), 3,92 (с, 3H, SCH₃), 6,37 (с, 1H, CH), 6,53 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 7,99 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,76 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,85 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 8,26 (д, 1H, H_{py}, J=5,6 Гц), 8,33 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,35 (с, 1H, NH), 8,96 (с, 1H, NH), 12,76 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 105,8, 110,7, 117,5, 117,8, 119,4, 124,3, 129,5, 131,9, 133,5, 136,3, 137,6, 142,6, 145,5, 149,9, 150,4, 151,8, 156,2, 158,8, 159,9, 161,0, 162,3. ЖХ-МС (m/z): 587 (M+H, 100), ву=2,63 мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл. для C₂₉H₃₀N₈O₄S: 587,2183; найдено: 587,2186.

Синтез 122 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пирозол-5-ил)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-

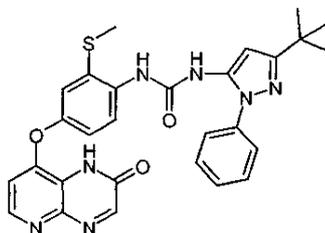
b]пиразин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)мочевина (АА-065)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-2-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение (45 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ацетон-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, CH₃), 2,44 (с, 3H, CH₃), 6,37 (с, 1H, CH), 6,54 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 7,02 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц и J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,39-7,42 (м, 1H, H_{аром}), 7,53-7,55 (м, 4H, H_{аром}), 7,77 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, NH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,75 (уш, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 96,2, 105,8, 117,5, 117,8, 119,5, 123,9(2), 124,2, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,6, 136,8, 138,6, 145,5, 149,8, 150,4, 152,0, 156,2, 158,8, 159,9, 160,7. ЖХ-МС (m/z): 556 (M+H, 100), ву=2,66 мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл. для C₂₉H₂₉N₇O₃S: 556,2125; найдено: 556,2125.

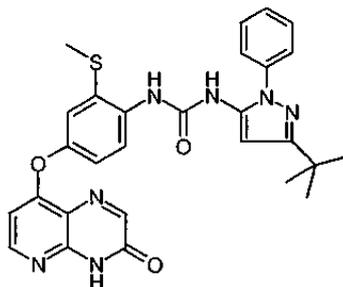
Синтез 123 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-(метилтио)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (АА-066)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение (54 мг, 59%) в виде светло-коричневого порошка.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, CH₃), 6,36 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, H_{аром}, J=5,3 Гц), 7,06 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,7 Гц), 7,24 (д, 1H, H_{аром}, J=2,7 Гц), 7,39-7,43 (м, 1H, H_{аром}), 7,52-7,55 (м, 4H, H_{аром}), 7,78 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,36 (м, 1H, H_{аром}), 8,38 (с, 1H, NH или CH), 8,41 (с, 1H, NH или CH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,55 (уш, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,5, 30,0, 31,9, 96,2, 110,0, 117,8, 119,6, 123,9(3), 124,1, 127,0, 129,1(3), 131,6, 133,8, 136,8, 138,5, 144,0, 145,2, 149,7, 152,0, 154,4, 156,1, 160,7. ЖХ-МС (m/z): 542 (M+H, 100), ву=2,52 мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл. для C₂₈H₂₇N₇O₃S: 542,1968; найдено: 542,1969.

Синтез 124 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-(метилтио)-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (АА-067)

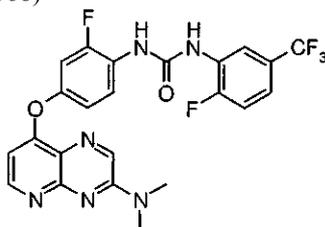


Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение (175 мг, 97%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (CDCl₃-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, CH₃), 6,36 (с, 1H), 6,60 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,7 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,7 Гц), 7,39-7,43 (м, 1H, H_{аром}), 7,53-7,54 (м, 4H, H_{аром}), 7,77 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,18 (с, 1H, NH или CH), 8,35 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, NH или CH), 8,98 (с, 1H, NH или CH), 12,89 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,3, 30,0(3), 31,9, 96,2, 106,1, 117,7, 118,2, 119,3, 123,9(2), 124,3, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,7, 136,8, 138,5, 145,3, 149,9, 150,8, 152,0(2), 156,3, 160,6, 160,7. ЖХ-МС (m/z): 542 (M+H, 100), ву=2,60 мин. МСВР (ЭИ): m/z (M+H, 100) вычисл. для C₂₈H₂₇N₇O₃S: 542,1968; найдено: 542,1968.

Синтез 125 1-(4-(3-(диметиламино)пиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-

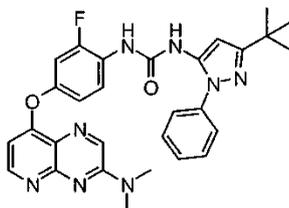
(трифторметил)фенил)мочевина (АА-068)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)-N,N-диметилпиридо[2,3-б]пиазин-3-амином и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 40 мг (66%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 3,28 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,65 (д, $J=5,3$, 1H, H_{Py}), 7,05 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,22 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,60 (д, $J=5,3$, 1H, H_{Py}), 8,65 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,71 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,19 (с, 1H, NH), 9,36 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 27,1, 105,3, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=20,5$), 116,3 (д, $J_{\text{FC}}=2,6$), 116,6 (м), 119,4 (м), 122,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,3$), 122,8, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 139,6 (уш), 149,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 152,0, 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 152,8, 153,4, 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 155,3, 160,4; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8, -124,0, -125,3; ЖХ-МС (2,28 мин): m/z 505,2 (M+H, 100); МСВР (2,80 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H $^+$]: 505,14059; найдено: 505,13996.

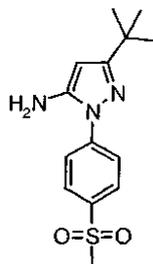
Синтез 126 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(3-(диметиламино)пиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)мочевина (АА-070)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)-N,N-диметилпиридо[2,3-б]пиазин-3-амином и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиазолом, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 65 мг (90%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 3,28 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,41 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,62 (д, 1H, $J=5,2$, H_{Py}), 7,02 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,26 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,55 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,14 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,59 (д, 1H, $J=5,2$, H_{Py}), 8,71 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,87 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 37,4, 95,2, 105,3, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,2, 121,8, 121,9, 124,4 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 124,5, 127,4, 129,3, 136,0, 137,0, 138,5, 149,4 (д, $J_{\text{FC}}=10,2$), 151,4, 152,4, 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,5, 154,2, 160,4, 160,8; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -125,3; ЖХ-МС (2,25 мин): m/z 541,1 (M+H, 100); МСВР (2,85 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_8\text{NaO}_2$ [M+Na $^+$]: 563,22897; найдено: 563,22865.

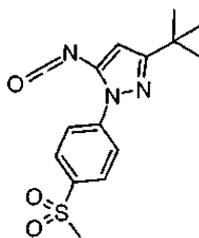
Синтез 127 3-трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиазол-5-амин



Навески 4-(метилсульфонил)фенилгидразина гидрохлорида (1,133 г, 5,09 ммоль) и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрила (0,697 г, 5,57 ммоль) помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл. Добавляли 0,2M HCl в EtOH (42 мл) и кипятили полученную суспензию с обратным холодильником в течение 27 ч, в течение указанного времени все твердые вещества постепенно растворялись, образуя желтый раствор. Полученный раствор разбавляли 1M NaOH_(водн) (~16 мл) до pH 12-13, добавляли EtOAc (70 мл) и интенсивно перемешивали полученную двухфазную систему в течение 5 мин. Отделяли органический слой, высушивали (MgSO_4), фильтровали и упаривали, получая желтое кристаллическое твердое вещество. Выход: 1,42 г (95%).

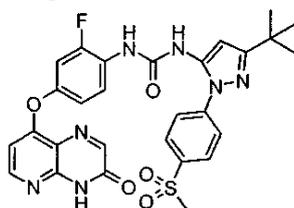
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,23 (с, 9H, трет-Bu), 3,22 (с, 3H, Me), 5,45 (уш с, 2H, NH_2), 5,46 (с, 1H, H_{PyZ}), 7,90 (д, 2H, $J=8,7$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,98 (д, 2H, $J=8,7$, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,0, 31,9, 43,7, 88,3, 121,6, 128,1, 136,7, 143,8, 148,0, 162,2; ЖХ-МС (1,98 мин): m/z 294,1 (M+H, 100).

Синтез 128 раствор 3-трет-бутил-5-иоцианато-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиазола в CH_2Cl_2



Навеску 3-трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-амина (295 мг, 1,01 ммоль) помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл и добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл). Полученную двухфазную систему перемешивали и охлаждали до 0°C , после чего добавляли по каплям 1,9М раствор фосгена в толуоле (1,06 мл, 2,02 ммоль) в течение 30 с. Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин, отделяли органическую фазу, промывали H_2O (20 мл), высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали до 10 мл, получая 100 мМ раствор целевого соединения. ИК (ν , cm^{-1}): 2260 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

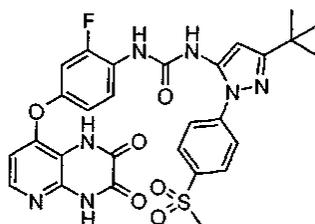
Синтез 129 1-(3-трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пирозин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-090)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пирозин-3(4H)-оном (56 мг, 0,206 ммоль) и 0,1М раствором 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразола в CH_2Cl_2 (5,8 мл, 0,58 ммоль). Получали целевое соединение в виде желтого твердого вещества с выходом 41% (50 мг) после хроматографии на колонке Biotage 25+M.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Bu), 3,27 (с, 3H, SO_2CH_3), 6,46 (с, 1H, H_{Py}), 6,65 (д, J=5,6, 1H, H_{PyZ}), 7,05 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,85 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,08 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,12 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 8,97 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH), 12,90 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,0, 32,1, 43,5, 97,0, 106,5, 108,5 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 116,4, 118,4, 122,0, 123,9, 124,7 (д, $J_{\text{FC}}=10,8$), 128,3, 137,4, 138,7, 142,5, 145,6, 148,8 (д, $J_{\text{FC}}=10,5$), 151,1, 151,5, 152,2, 152,5 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 156,6, 160,5, 162,1; ^{19}F -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.): -124,3; ЖХ-МС (m/z): 592,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,44$ мин; МСВР (7,17 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}$ (M+H, 100) $^+$: 461,09798; найдено: 461,09771.

Синтез 130 1-(3-трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пирозин-8-илокси)-2-фторфенил)мочевина (AA-092)



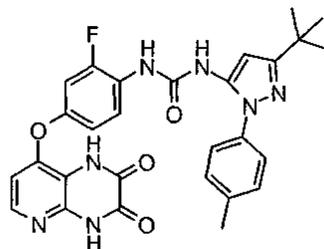
Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пирозин-2,3(1H,4H)-дионом (58 мг, 101 ммоль) и 0,06М раствором 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразола в CH_2Cl_2 (6,8 мл, 0,41 ммоль). Получали целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 30 мг (49%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Bu), 3,27 (с, 3H, SO_2CH_3), 6,45 (с, 1H, H_{Py}), 6,57 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 7,00 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,22 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,85 (д, 2H, J=8,7, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,95 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 8,07 (д, 2H, J=8,7, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,09 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,94 (с, 1H, NH), 8,97 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 11,89 (с, 1H, NH), 12,38 (с, 1H, NH); ^{19}F -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.): -124,6; ЖХ-МС (m/z): 608,1 (M+H, 100), $\text{vu} = 2,39$ мин; МСВР (3,07 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}$ [M+H] $^+$: 608,17221; найдено: 608,17142.

Синтез 131 1-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пирозин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-072)

вычисл. для $C_{32}H_{34}FN_8O_3$ $[M+H]^+$: 597,27324; найдено: 597,27289.

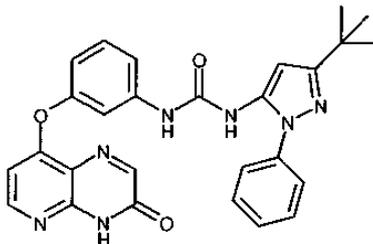
Синтез 134 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)мочевина (AA-074)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2,3(1H,4H)-дионом и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 33 мг (44%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 2,36 (с, 3H, CH_3), 6,37 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 6,53 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 6,91 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 7,08 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 7,29 (д, 2H, $J=8,3$, $H_{\text{аром}}$), 7,38 (д, 2H, $J=8,3$, $H_{\text{аром}}$), 7,90 (д, 1H, $J=5,3$, H_{py}), 8,07 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 9,14 (уш с, 1H, NH), 9,24 (уш с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 12,00 (уш с, 2H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,6, 30,2, 32,0, 94,8, 106,6, 107,8 (д, $J_{FC}=22,4$), 115,8, 122,2, 124,3 (д, $J_{FC}=10,7$), 129,5, 136,0, 136,7, 137,2, 141,1, 142,3 (уш), 149,2 (д, $J_{FC}=9,8$), 150,7, 151,5, 151,6, 152,3 (д, $J_{FC}=245$), 153,5, 156,3 (уш), 156,4, 160,5; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -124,4; ЖХ-МС (m/z): 544,0 (M+H, 100), $vu = 2,62$ мин; МСВР (3,01 мин): m/z вычисл. для $C_{28}H_{27}FN_7O_4$ $[M+H]^+$: 544,21031; найдено: 544,21063.

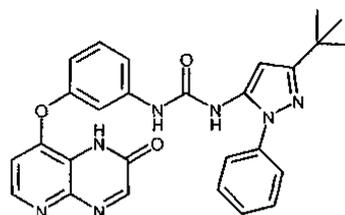
Синтез 135 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-075)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (97 мг, 62%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Bu), 6,35 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 6,61 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 6,84 (дд, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=1,8$ Гц, $J=8,0$ Гц), 7,20 (д, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=1,2$ Гц, $J=8,1$ Гц), 7,36-7,42 (м, 2H, $H_{\text{аром}}$), 7,44 (т, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=2,1$ Гц), 7,52-7,53 (м, 4H, $H_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,36 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 8,44 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,23 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,89 (с, 1H, NH_{лактам}). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,04 (трет-Bu), 31,89 (трет-Bu), 95,63, 106,54, 109,58, 113,54, 114,96, 118,38, 124,14 (2* $^{\circ}C$), 127,13, 129,14 (2* $^{\circ}C$), 130,46, 136,76, 138,40, 141,25, 145,42, 151,05, 151,42, 152,01, 154,34, 156,35, 160,40, 160,65.

Синтез 136 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-076)

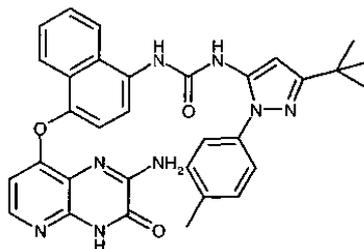


Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества (57 мг, 29%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Bu), 6,35 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 6,85 (дд, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=1,9$ Гц), 6,88 (д, 1H, H_{py} , $J=5,3$ Гц), 7,20 (дд, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц, $J=1,2$ Гц), 7,37-7,42 (м, 2H, $H_{\text{аром}}$), 7,47 (т, 1H, $H_{\text{аром}}$, $J=2,0$ Гц), 7,52-7,53 (м, 4H, $H_{\text{аром}}$), 8,35-8,43 (м, 3H, $H_{\text{аром}}$), 9,23 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,54 (с, 1H, NH_{лактам}). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,04 (трет-Bu), 31,90 (трет-Bu), 105,11, 106,87, 109,67, 110,38, 111,17, 113,58, 115,00, 119,52, 124,14 (2* $^{\circ}C$), 127,35, 129,14 (2* $^{\circ}C$), 130,38, 136,77, 138,41, 141,21, 145,22, 151,42, 154,09, 154,55, 155,88, 160,66.

Синтез 137 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)-3-(3-

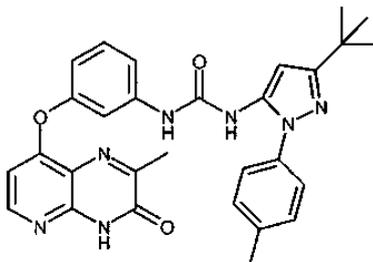
трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевина (AA-077)



Применяли способ F2 с 2-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде бежевого твердого вещества (46 мг, 51%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (с, 3H, Me), 6,30 (д, 1H, H_{аром}, J=5,5 Гц), 6,39 (с, 1H, H_{аром}), 7,22 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,37 (д, 2H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,46 (д, 2H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,56 (т, 1H, H_{аром}, J=7,5 Гц), 7,63 (т, 1H, H_{аром}, J=8,0 Гц), 7,86-7,91 (м, 3H, H_{аром}), 8,06 (д, 1H, H_{аром}, J=8,5 Гц), 8,72 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,05 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,58 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,50 (CH₃), 30,11 (трет-Bu), 31,90 (трет-Bu), 95,11, 106,44, 116,08, 118,75, 119,35, 121,56, 122,26, 124,22 (2*С), 126,33, 126,49, 126,55, 127,85, 129,58 (2*С), 131,26, 136,07, 136,67, 137,12, 142,95, 143,56, 146,12, 151,71, 152,21, 152,72, 157,14, 160,43. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для C₃₂H₃₀N₈O₃: 575,2514; найдено: 575,2519.

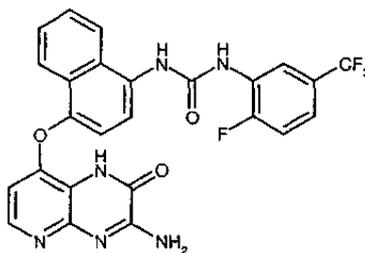
Синтез 138 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-078)



Применяли способ F2 с 8-(3-аминофенокси)-2-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-п-толил-1H-пиразолом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (89 мг, 57%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Bu), 2,36 (с, 3H, Me), 2,42 (с, 3H, Me), 6,32 (с, 1H, H_{аром}), 6,55 (д, 1H, H_{py}, J=6,6 Гц), 6,83 (дд, 1H, H_{аром}, J=2,2 Гц, J=8,1 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=7,9 Гц), 7,31 (д, 2H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,36 (с, 1H, H_{аром}), 7,37 (д, 2H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, H_{аром}, J=2,1 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{py}, J=6,8 Гц), 8,48 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,30 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,75 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 20,42 (CH₃), 20,46 (CH₃), 30,08 (трет-Bu), 31,87 (трет-Bu), 95,67, 106,19, 109,72, 113,56, 114,91, 117,74, 124,08 (2*С), 129,49 (2*С), 130,38, 136,03, 136,51, 136,76, 141,44, 145,71, 150,40, 151,61, 154,30, 156,32, 158,98, 159,67, 160,33. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для C₂₉H₂₉N₇O₃: 524,2405; найдено: 524,2409.

Синтез 139 1-(4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-8-илокси)нафталин-1-ил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-079)

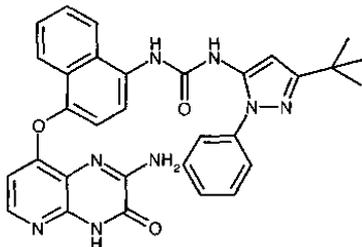


Применяли способ F2 с 3-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде желто-оранжевого твердого вещества (31 мг, 38%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,30 (д, 1H, H_{аром}, J=5,5 Гц), 7,34 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 7,41 (с, 1H, H_{аром}), 7,54 (т, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 7,60 (т, 1H, H_{аром}, J=7,4 Гц), 7,71 (т, 1H, H_{аром}, J=7,2 Гц), 7,99 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,01 (д, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц), 8,04 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,24 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,69 (д, 1H, H_{аром}, J=7,2 Гц), 9,32 (с, 1H, NH_{мочевина}), 9,38 (с, 1H, NH_{мочевина}), 12,39 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 104,61, 113,94, 116,00, 116,47, 118,03, 119,16, 121,96, 122,73, 124,89, 125,33,

126,53, 126,72, 127,44, 128,73, 131,24, 144,29, 145,44, 146,76, 151,08, 152,38, 152,60, 154,35, 154,77. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл для $C_{25}H_{16}F_4N_6O_3$: 525,1293; найдено: 525,1292.

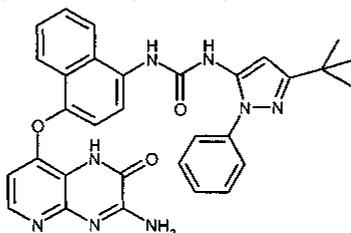
Синтез 140 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)мочевина (АА-080)



Применяли способ F2 с 2-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиазолом, получая целевое соединение в виде бледно-розового твердого вещества (70 мг, 80%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Bu), 6,31 (д, 1H, $N_{аром}$, J=5,5 Гц), 6,41 (с, 1H, $N_{аром}$), 7,22 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, J=7,0 Гц), 7,54-7,65 (м, 6H, $N_{аром}$), 7,85 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,3 Гц), 7,88-7,91 (м, 2H, $N_{аром}$), 8,06 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,6 Гц), 8,76 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 9,04 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 12,58 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,08 (трет-Bu), 31,92 (трет-Bu). 95,69, 106,46, 116,05, 118,94, 119,36, 121,56, 122,27, 124,12 (2*С), 126,32, 126,52, 126,55, 127,11, 127,97, 129,17 (2*С), 131,22, 137,15, 138,59, 142,95, 143,56, 146,22, 151,71, 152,33, 152,72, 157,12, 160,68. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $C_{31}H_{28}N_8O_3$: 561,2357; найдено: 561,2351.

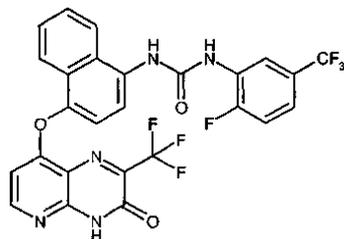
Синтез 141 1-(4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)мочевина (АА-081)



Применяли способ F2 с 3-амино-8-(4-аминонафталин-1-илокси)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-5-изоцианато-1-фенил-1H-пиазолом, получая целевое соединение в виде желто-оранжевого твердого вещества (46 мг, 44%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Bu), 6,28 (д, 1H, $N_{аром}$, J=5,5 Гц), 6,42 (с, 1H, $N_{аром}$), 7,31 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, J=7,1 Гц), 7,55-7,66 (м, 6H, $N_{аром}$), 7,89-7,96 (м, 2H, $N_{аром}$), 7,99 (д, 1H, $N_{аром}$, J=5,5 Гц), 8,08 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,6 Гц), 8,82 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 9,11 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 12,38 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,08 (трет-Bu), 31,93 (трет-Bu). 95,78, 104,61, 113,91, 116,44, 118,37, 121,92, 122,14, 124,09 (2*С), 126,45, 126,47, 126,54, 127,09, 127,73, 129,15 (2*С), 131,63, 137,13, 138,59, 144,28, 145,43, 146,74, 151,01, 151,12, 152,33, 154,75, 160,69. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $C_{31}H_{28}N_8O_3$: 561,2357; найдено: 561,2350.

Синтез 142 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (АА-082)

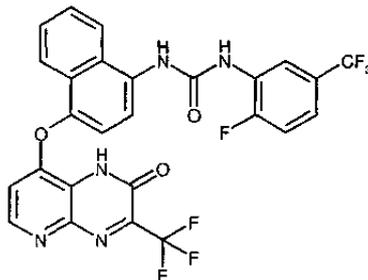


Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-2-(трифторметил)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (31 мг, 45%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,40 (д, 1H, $N_{аром}$, J=5,7 Гц), 7,41-7,42 (м, 1H, $N_{аром}$), 7,49 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,3 Гц), 7,54 (т, 1H, $N_{аром}$, J=9,9 Гц), 7,60 (т, 1H, $N_{аром}$, J=7,6 Гц), 7,73 (т, 1H, $N_{аром}$, J=7,7 Гц), 7,85 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,4 Гц), 8,15 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,3 Гц), 8,29 (д, 1H, $N_{аром}$, J=8,6 Гц), 8,38 (д, 1H, $N_{аром}$, J=5,7 Гц), 8,71 (д, 1H, $N_{аром}$, J=6,0 Гц), 9,39 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 9,42 (с, 1H, $NH_{мочевина}$), 13,55 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 105,66, 116,02, 116,54, 117,64, 118,82, 119,29, 121,01, 121,40, 122,08, 122,72, 124,88, 125,35, 126,15, 126,86, 127,63, 128,65, 132,23, 143,10, 144,37, 146,85, 152,39, 152,48, 153,32,

154,36, 154,82, 162,35. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл для $C_{26}H_{14}F_7N_5O_3$: 578,1058; найдено: 578,1064.

Синтез 143 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)нафталин-1-ил)мочевина (AA-083)



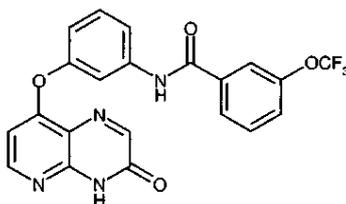
Применяли способ F2 с 8-(4-аминонафталин-1-илокси)-3-(трифторметил)пиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном и 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензолом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (5 мг, 5%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,79 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 7,42-7,43 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,47 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,55 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=9,8 Гц), 7,62 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,74 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 7,97 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,14 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,28 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,40 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,2 Гц), 9,71 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=1,8, 7,2 Гц), 9,38 (с, 1H, $NH_{\text{мочевина}}$), 9,42 (с, 1H, $NH_{\text{мочевина}}$), 13,51 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 110,67, 116,02, 116,48, 117,14, 117,76, 118,64, 119,21, 120,84, 121,88, 122,73, 123,05, 124,89, 125,40, 126,13, 126,87, 127,05, 127,37, 128,67, 131,99, 141,78, 144,58, 146,66, 151,64, 152,39, 152,53, 154,36. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $C_{26}H_{14}F_7N_5O_3$: 578,1058; найдено: 578,1051.

(VII) Синтез амидов.

1. Амиды из общих промежуточных соединений.

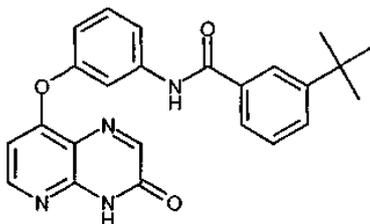
Синтез 144 N-(3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(трифторметокси)бензамид (AA-002)



Способ G1. 8-(3-Аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-он (43 мг, 0,169 ммоль) и диизопропиламин (44 мкл, 0,254 ммоль) смешивали в сухом ТГФ (5,0 мл) и добавляли 3-трифторметоксибензоилхлорид (57 мг, 0,254 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч. После охлаждения до КТ выпаривали растворитель в вакууме. Полученный маслянистый остаток растворяли в ДХМ, промывали водой и высушивали над $MgSO_4$. После выпаривания ДХМ полученный остаток помещали в Et_2O , растирали и фильтровали, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (45 мг, 60%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,68 (д, 1H, N_{py} , J=5,6 Гц), 7,01 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=2,3 Гц, J=0,7 Гц), 7,50 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,62 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,68-7,72 (м, 3H, $N_{\text{аром}}$), 7,89 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,99 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 8,19 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,39 (д, 1H, $N_{\text{py,6}}$, J=5,6 Гц), 10,53 (с, 1H, $NH_{\text{амид}}$), 12,91 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 106,78, 111,77, 115,45, 117,10, 118,48, 120,08, 120,95, 124,07, 126,69, 130,39, 130,54, 136,68, 140,54, 145,47, 148,17, 151,16, 152,08, 154,21, 156,36, 160,28, 163,97. МСВР (ЭИ): m/z [M + H] вычисл. для $C_{21}H_{13}F_3N_4O_4$: 443,0962; найдено: 443,0950.

Синтез 145 3-трет-бутил-N-(3-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)бензамид (AA-003)

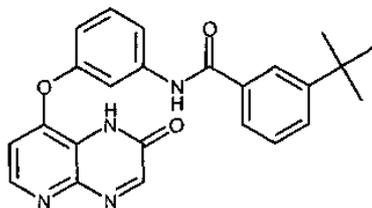


Применяли способ G1 с 8-(3-аминофенокси)пиридо[2,3-b]пиазин-3(4H)-оном и 3-трет-бутилбензоилхлоридом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 45%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,33 (с, 9H, трет-Бу), 6,67 (д, 1H, $N_{\text{py,5}}$, J=5,6 Гц), 6,98 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=2,4 Гц, J=0,8 Гц), 7,46 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 7,48 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,63 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 7,70 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,74-7,77 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,90 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=1,7 Гц), 8,19 (с,

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 8,39 (д, 1H, $\text{H}_{\text{py,6}}$, $J=5,6$ Гц), 10,36 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$), 12,91 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 31,00 (трет-Bu), 34,56 (трет-Bu), 106,78, 111,84, 115,20, 117,18, 118,53, 124,30, 124,79, 128,11, 128,67, 130,37, 134,44, 141,05, 145,54, 150,95, 151,20, 152,16, 154,22, 156,45, 160,45, 166,45. МСВР (ЭИ): m/z [$M + H$] вычисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 415,1765; найдено: 415,1770.

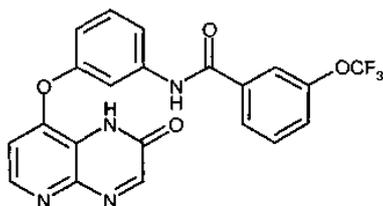
Синтез 146 3-трет-бутил-N-(3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)бензамид (AA-029)



Применяли способ G1 с 8-(3-аминофеноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-оном и 3-трет-бутил-бензоилхлоридом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (14 мг, 22%).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,33 (с, 9H, трет-Bu), 6,94 (д, 1H, H_{py} , $J=5,3$ Гц), 7,00 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,46 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,7$ Гц), 7,49 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,63 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=1,7$ Гц), 7,71 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,75-7,77 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,91 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц), 8,39 (д, 1H, H_{py} , $J=5,3$ Гц), 8,43 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 10,37 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$), 12,60 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,99 (трет-Bu), 34,55 (трет-Bu), 110,60, 111,94, 115,27, 117,23, 117,99, 124,29, 124,79, 128,11, 128,67, 130,27, 134,40, 134,96, 141,00, 150,94, 153,95, 154,77, 155,88, 166,10. МСВР (ЭИ): m/z [$M + H$] вычисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 415,1765; найдено: 415,1775.

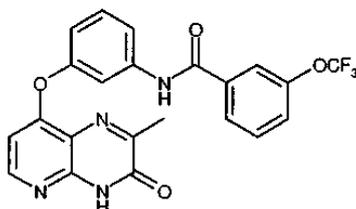
Синтез 147 N-(3-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(трифторметокси)бензамид (AA-030)



Применяли способ G1 с 8-(3-аминофеноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-оном и 3-трифторметоксибензоилхлоридом, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (35 мг, 20%).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,94 (д, 1H, H_{py} , $J=5,3$ Гц), 7,03 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,50 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,61-7,62 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,68-7,71 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,75 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,0$ Гц), 7,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,00 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,7$ Гц), 8,39 (д, 1H, H_{py} , $J=5,3$ Гц), 8,43 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 10,54 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$), 12,61 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 110,64, 111,98, 115,65, 117,27, 119,00, 120,17, 121,04, 123,09, 124,18, 126,78, 130,40, 130,65, 136,75, 140,58, 145,36, 148,26, 154,01, 154,61, 164,05. МСВР (ЭИ): m/z [$M + H$] вычисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 443,0962; найдено: 443,0966.

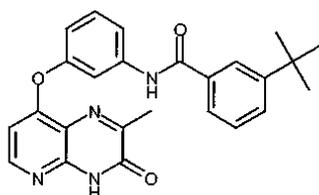
Синтез 148 N-(3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(трифторметокси)бензамид (AA-004)



Применяли способ G1 с 8-(3-аминофеноксипиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-оном и 3-трифторметоксибензоилхлоридом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (74 мг, 87%).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,44 (с, 3H, Me), 6,62 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 7,01 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,50 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,61 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,4$ Гц), 7,67-7,71 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,73 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,1$ Гц), 7,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц), 8,31 (д, 1H, H_{py} , $J=5,6$ Гц), 10,55 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$), 12,77 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,52 (Me), 106,55, 112,11, 115,72, 117,24, 117,91, 120,03 (OCF_3), 120,23, 124,16, 126,85, 130,44, 130,62, 136,75, 140,66, 145,76, 148,26, 150,58, 154,25, 156,32, 159,24, 159,65, 164,08. МСВР (ЭИ): m/z [$M + H$] вычисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 457,1124; найдено: 457,1118.

Синтез 149 3-трет-бутил-N-(3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)бензамид (AA-005)



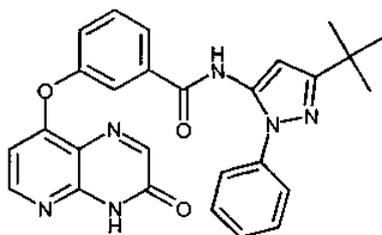
Применяли способ G1 с 8-(3-аминофенокси)-2-метилпиrido[2,3-*b*]пиазин-3(4Н)-оном и 3-трет-бутилбензоилхлоридом, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (77 мг, 97%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,33 (с, 9Н, трет-Бу), 2,44 (с, 3Н, Ме), 6,62 (д, 1Н, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 6,98 (дд, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,44-7,50 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,63 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц), 7,70 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,74-7,77 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,91 (с, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 8,30 (д, 1Н, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 10,37 (с, 1Н, $NH_{\text{амид}}$), 12,77 (с, 1Н, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 20,52 (CH_3), 31,02 (трет-Бу), 34,57 (трет-Бу). 106,50, 112,06, 115,36, 117,20, 117,88, 124,36, 124,85, 128,11, 128,67, 130,34, 134,43, 141,07, 145,75, 150,58, 150,94, 154,19, 156,32, 159,20, 159,72, 166,14. МСВР (ЭИ): m/z [$M+H$] вычисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 429,1921; найдено: 429,1921.

(VIII) Синтез обратных амидов.

1. Обратные амиды из общих промежуточных соединений.

Синтез 150 N-(3-трет-бутил-1-фенил-1Н-пиазол-5-ил)-3-(3-оксо-3,4-дигидропиrido[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)бензамид (AA-001)

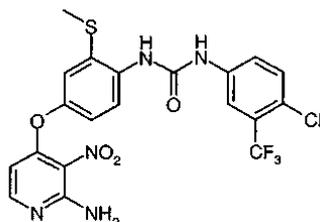


Способ Н1. Раствор AlMe_3 (2М раствор в толуоле, 0,85 мл, 1,68 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному (0°C) раствору 3-трет-бутил-1-фенил-1Н-пиазол-5-амина (362 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). По окончании добавления полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Затем добавляли метиловый эфир 3-(3-оксо-3,4-дигидропиrido[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)бензойной кислоты (100 мг, 0,336 ммоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 19 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили 5% водн. HCl (3,0 мл). Осадок, полученный после выпаривания растворителя, помещали в CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: от 2/1 до 1/3) и получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (29 мг, 18%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,31 (с, 9Н, трет-Бу), 6,39 (с, 1Н, N_{PyZ}), 6,71 (д, 1Н, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,29-7,32 (м, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 7,41-7,44 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,47 (дд, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,50-7,52 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,61-7,64 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,78 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=7,7$ Гц), 8,17 (с, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 8,42 (д, 1Н, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 10,35 (с, 1Н, $NH_{\text{амид}}$), 12,94 (с, 1Н, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,03 (трет-Бу), 32,00 (трет-Бу). 100,70, 107,39, 118,62, 118,67, 122,92, 122,98, 123,45, 124,39, 126,75, 128,87, 130,68, 135,32, 138,88, 145,58, 151,30, 152,17, 154,50, 156,35, 159,73, 160,71, 164,71. МСВР (ЭИ): m/z [$M+H$] вычисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$: 481,1983; найдено: 481,1983.

(IX) Синтез мочевины из изоцианатов и нитро-аминопиридиновых промежуточных соединений.

Синтез 151 1-(4-(2-амино-3-нитропиазидин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевина

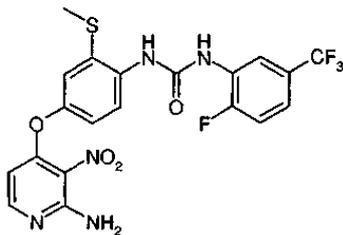


Применяли способ F2 с 4-(4-амино-3-(метилтио)фенокси)-3-нитропиазидин-2-амином (150 мг, 0,5 ммоль) и 4-хлор-3-трифторметилизоцианатом, получая целевое соединение (247 мг, 93%) в виде оранжевого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,47 (с, 3Н, CH_3), 6,02 (д, 1Н, N_{Py} , $J=5,7$ Гц), 7,04 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 7,16 (с, 2Н, $NH_{2,\text{Py}}$), 7,21 (м, 1Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 7,62 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 7,85 (м, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 8,01 (д,

^1H , $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,11 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 8,20 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина1}}$), 9,75 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина3}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 100,4, 116,5, 118,0, 119,8, 121,6, 122,7, 123,8, 124,0, 126,5, 126,8, 131,7, 132,0, 133,9, 139,2, 149,3, 152,4, 153,1, 153,7, 158,9. ЖХ-МС (m/z): 514 ($M+H$, 100), $\text{vu}=8,37$ мин.

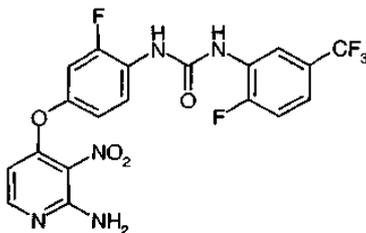
Синтез 152 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина



Применяли способ F2 с 4-(4-амино-3-метилтио)фенокси)-3-нитропиридин-2-амином (1,04 г, 3,57 ммоль) и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (664 мг, 37%) в виде желтого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH_3), 6,02 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 7,02 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,7$ Гц, $J=2,7$ Гц), 7,39 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,83 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,01 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 8,62 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,1$ Гц, $J=1,6$ Гц), 8,66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,69 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина1}}$), 10,50 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина3}}$). ЖХ-МС (m/z): 498 ($M+H$, 100), $\text{vu}=5,54$ мин.

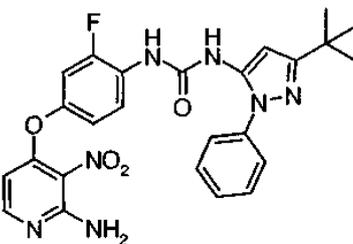
Синтез 153 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина



Применяли способ F2 с 4-(4-амино-3-фторфенокси)-3-нитропиридин-2-амином и 2-фтор-5-трифторметилфенилизотиоцианатом, получая целевое соединение (выход 85%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,03 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,2 Гц), 7,22 (уш, 2H), 7,33 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,9 Гц), 8,60 (м, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,37 (с, 1H). ЖХ-МС (m/z): 470 ($M+H$, 100).

Синтез 154 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевина

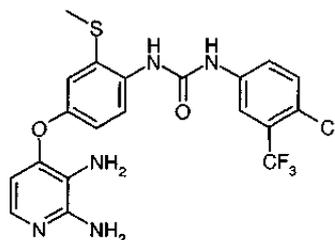


Применяли способ F3 с 3-трет-бутил-5-изотиоцианато-1-фенил-1H-пиразолом (15 мл, 4,05 ммоль) и 4-(4-амино-3-фторфенокси)-3-нитропиридин-2-амином (893 мг, 3,38 ммоль), получая целевое соединение с количественным выходом (1,71 г) в виде желтого твердого вещества после колоночной хроматографии с применением от 5 до 50% EtOAc в CH_2Cl_2 .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 6,03 (д, 1H, $J=5,7$, H_{py}), 6,40 (с, 1H, H_{pyz}), 7,01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,18 (уш с, 2H, NH_2), 7,26 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,54 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, $J=5,7$, H_{py}), 8,16 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,84 (с, 1H, NH), 8,98 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,1, 32,0, 95,1, 100,6, 108,6 (д, $J_{\text{FC}}=22,6$), 116,6, 124,4, 125,2 (д, $J_{\text{FC}}=10,8$), 127,3, 129,3, 136,9, 138,4, 147,7 (д, $J_{\text{FC}}=10,4$), 151,1, 152,1 (д, $J_{\text{FC}}=246$), 153,2, 153,9, 158,8, 160,8, 170,3; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -124,7; ЖХ-МС (m/z): 506,1 ($M+H$, 100), $\text{vu} = 2,73$ мин.

(X) Восстановление нитрогруппы в полученных сочетанием промежуточных соединениях (согласно схеме 9).

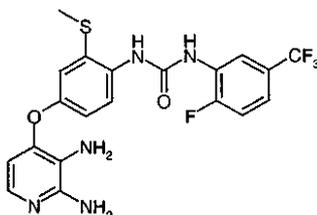
Синтез 155 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевина



Способ С4. Суспензию порошка железа (44 экв., 78 мг, 1,4 ммоль) и хлорида аммония (5,8 экв., 109 мг, 2 ммоль) в этаноле (400 мкл) и воде (438 мкл) кипятили с обратным холодильником. Добавляли по частям соединение 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевину (180 мг, 0,35 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 24 ч. После охлаждения до КТ суспензию смеси фильтровали и промывали этанолом. После удаления растворителя неочищенный порошок растворяли в EtOAc, фильтровали для удаления осадка и выпаривали, получая целевое соединение (100 мг, 59%) в виде густого темного масла.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,41 (с, 3H, CH_3), 5,61 (с, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 6,06 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 6,79 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 7,01 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,26 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 7,58-7,69 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,12 (с, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 8,27 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина1}}$), 10,02 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина3}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,6, 103,8, 115,6, 116,3, 117,6, 119,9, 122,5, 122,6, 124,9, 131,7, 131,9, 132,4, 134,7, 139,5, 139,6, 144,1, 147,0, 149,9, 152,3, 152,8. ЖХ-МС (m/z): 484 (M+H, 100), $\text{vu}=5,81$ мин.

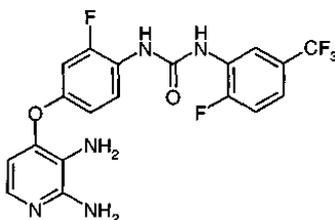
Синтез 156 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина



Применяли способ С4 с 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной (664 мг, 1,3 ммоль), получая целевое соединение (120 мг, 19%) в виде темного порошка после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc, затем EtOAc-MeOH: 95-5) ($R_f=0,33$, EtOAc-MeOH, 95:5).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 2,43 (с, 3H, CH_3), 4,45 (с, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 5,57 (с, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 6,07 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 6,79 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц), 7,01 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,7 Гц), 7,27 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 7,37 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,49 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,67 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,8 Гц), 8,57 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина1}}$), 8,62 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц, J=2,0 Гц), 9,43 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{мочевина3}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 15,4, 103,8, 115,4, 115,9, 116,0, 116,6, 117,3, 119,0, 119,8, 124,9, 128,6, 128,7, 131,3, 131,9, 135,5, 146,8, 150,2, 152,4, 152,5, 154,3. ЖХ-МС (m/z): 468 (M+H, 100), $\text{vu}=3,48$ мин.

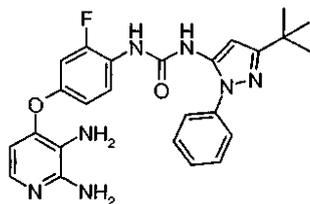
Синтез 157 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина



Применяли способ С2 с 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной (500 мг, 1,08 ммоль), получая целевое соединение (450 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,38 (уш, 2H), 6,05 (д, 1H, J=5,9 Гц), 6,75-6,86 (м, 2H), 7,21-7,33 (м, 4H), 8,07 (дд, 1H, J=18,0, 9,7 Гц), 8,94 (уш, 1H), 9,15 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 440 (M+H, 100).

Синтез 158 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пирозол-5-ил)-3-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)мочевина

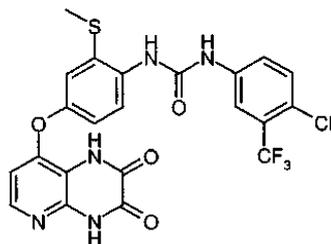


Применяли способ С2 с 1-(4-(2-амино-3-нитропиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пирозол-5-ил)мочевинной (810 мг, 1,60 ммоль), получая целевое соединение в виде светлорозового твердого вещества (750 мг, выход 99%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 4,45 (уш с, 2H, NH₂), 5,58 (уш с, 2H, NH₂), 6,06 (д, 1H, J=5,6, H_{Py}), 6,38 (с, 1H, H_{Pyz}), 6,78 (м, 1H, H_{аром}), 6,92 (м, 1H, H_{аром}), 7,26 (д, 1H, J=5,6, H_{Py}), 7,41 (м, 1H, H_{аром}), 7,52 (м, 4H, H_{аром}), 7,98 (м, 1H, H_{аром}), 8,74 (с, 1H, NH), 8,82 (уш с, 1H, NH); ЖХ-МС (2,19 мин): m/z 476,2 (M+H, 100).

(XI) Циклизация полученных сочетанием промежуточных соединений.

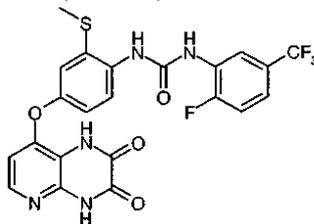
Синтез 159 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)мочевина (AA-051)



Применяли способ D3 с 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевинной (65 мг, 0,1 ммоль), получая целевое соединение (9 мг, 12%) в виде бледно-белого порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,46 (с, 3H, CH₃); 6,55 (д, 1H, H_{Py}, J=5,5 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц, J=2,5 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,62 (м, 2H, H_{аром}), 7,83 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 7,95 (д, 1H, H_{Py}, J=5,0 Гц), 8,11 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (с, 1H, NH или CH), 9,81 (с, 1H, NH или CH), 11,89 (с, 1H, NH или CH), 12,38 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,7, 106,2, 112,2, 116,5, 117,7, 119,6, 122,2, 122,7, 122,8, 124,1, 129,6, 131,6, 131,9, 133,4, 139,2, 140,4, 143,1, 150,1, 150,4, 152,4, 155, 155,8. ЖХ-МС (m/z): 538 (M+H, 100), vу=4,98 мин.

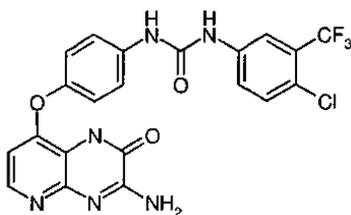
Синтез 160 1-(4-(2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-052)



Применяли способ D3 с 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-(метилтио)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной (87 мг, 0,18 ммоль), получая целевое соединение (34 мг, 35%) в виде порошка.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH₃), 6,56 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,02 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц, J=1,7 Гц), 7,19 (д, 1H, H_{аром}, J=1,7 Гц), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 7,50 (м, 1H, H_{аром}), 7,82 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 7,95 (дд, 1H, H_{аром}, J=5,6 Гц, J=0,9 Гц), 8,63 (д, 1H, H_{Py}, J=6,7 Гц), 8,67 (с, 1H, NH), 9,52 (с, 1H, NH), 11,90 (с, 1H, NH), 12,39 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 15,5, 106,2, 112,2, 115,9, 116,1, 116,7, 117,4, 119,2, 122,7, 124,6, 125,1, 128,6, 128,7, 131,9, 133,0, 140,4, 143,1, 150,3, 150,4, 152,4, 154,6, 155,8. ЖХ-МС (m/z): 522 (M+H, 100), vу=4,82 мин.

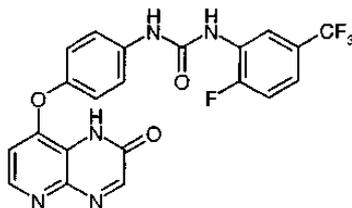
Синтез 161 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-021)



Применяли способ D4 с 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)фенил)мочевинной (50 мг, 0,12 ммоль), получая целевое соединение (10 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CD_3OD), δ (м.д.), J (Гц): 8,03 (м, 2H), 8,68-8,73 (м, 4H), 8,94 (дд, 1H, J=8,8, 2,6 Гц), 9,58 (м, 2H), 10,86 (уш, 1H), 11,84 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 491,0 (M+H, 100).

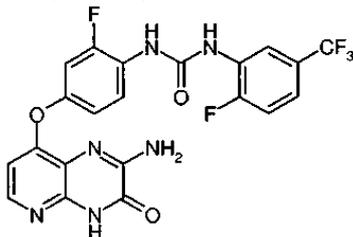
Синтез 162 1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-043)



Применяли способ D1 с 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной, получая целевое соединение (выход 32%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,70 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,23 (д, 2H, J=9,6 Гц), 7,39 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,60 (д, 2H, J=9,6 Гц), 8,34 (д, 1H, J=5,4), 8,41 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=7,4, 1,6 Гц), 12,52 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 492 (M+H, 100).

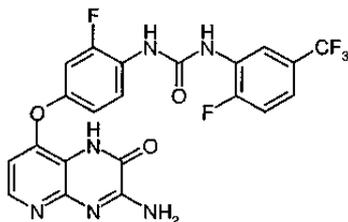
Синтез 163 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-044)



Применяли способ D4 с 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной, получая 40 мг (25%) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (DMSO), δ (м.д.), J (Гц): 6,57 (д, 1H, 2H, J=5,6 Гц), 7,01 (дд, 1H, J=11,7, 2,8 Гц), 7,48-7,52 (м, 2H), 8,10 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,15 (д, 1H, 8,4 Гц), 8,60 (дд, 1H, J=8,4, 2,8 Гц), 9,34 (уш, 1H), 9,5 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 493 (M+H, 100).

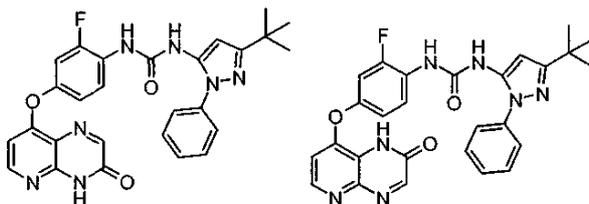
Синтез 164 1-(4-(3-амино-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина (AA-022)



Применяли способ D4 с 1-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевинной, получая целевое соединение (выход 38%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,56 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=9,2, 2,7 Гц), 7,24 (дд, 1H, J=11,3, 2,6 Гц), 7,47-7,52 (м, 2H), 8,10 (д, 1H, 5,4 Гц), 8,15 (м, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=7,3, 2,5 Гц), 9,35 (уш, 1H), 9,50 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 493 (M+H, 100).

Синтез 165 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина и 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-019 и AA-089)

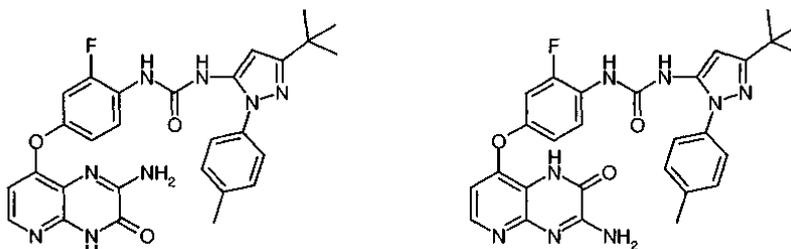


Применяли способ D1 с 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)мочевинной (730 мг, 1,54 ммоль), получая 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевину в первой фракции (412 мг, 52%) и 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевину во второй фракции (300 мг, 38%).

1-(3-трет-Бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Bu), 6,41 (с, 1H, H_{пиразол}), 6,92 (д, 1H, J=5,4, H_{py}), 7,08 (м, 1H, H_{аром}), 7,31 (м, 1H, H_{аром}), 7,44 (м, 1H, H_{аром}), 7,55 (м, 4H, H_{аром}), 8,18 (м, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, 1H, J=5,4, H_{py}), 8,43 (с, 1H, H_{аром}), 8,85 (с, 1H, NH), 9,01 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 95,1, 99,5, 108,6 (д, J_{FC}=22,5), 116,5, 121,7, 124,4, 124,9 (д, J_{FC}=10,8), 127,4, 129,3, 135,1, 136,9, 138,4, 139,5, 145,3 (уш), 148,4 (д, J_{FC}=10,4), 149,7, 151,4, 152,2 (д, J_{FC}=248), 160,8; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.): -124,7; ЖХ-МС (m/z): 514,1 (M+H, 100), ву = 2,54 мин; МСВР (3,10 мин): m/z вычисл. для C₂₇H₂₅FN₇O₃ (M+H, 100)⁺: 514,19974; найдено: 514,19856.

Синтез 166 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевина (AA-057) и 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-085)



Применяли способ D4 с 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)мочевинной (250 мг, 0,51 ммоль), получая после хроматографирования 1-(4-(2-амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевину (AA-057) (25 мг, выход 9%) и 1-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо [2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевину (AA-085) (15 мг, выход 6%).

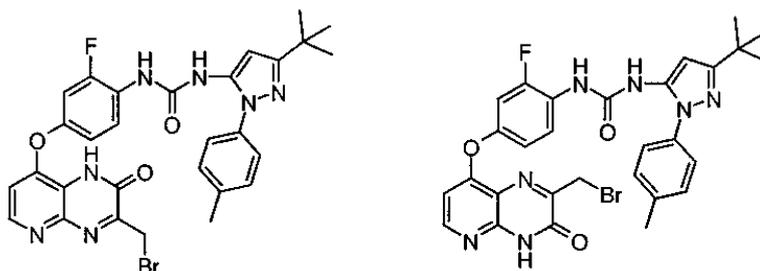
1-(4-(2-Амино-3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевина (AA-057):

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м.д.), J (Гц): 1,36 (с, 9H), 6,46 (с, 1H), 6,65 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,97 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=9,0, 2,6 Гц), 7,41 (система АВ, 4H), 8,05 (д, 1H, J=5,7 Гц), 8,11 (т, 1H, J=9,0 Гц), 8,79 (уш, 1H), 9,00 (уш, 1H), 11,24 (уш, 1H), 12,26 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 544 (M+H, 100).

1-(3-трет-Бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-085):

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,31-1,28 (м, 9H), 3,33 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=8,1, 2,0 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=11,8, 2,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,85 (дд, 1H, J=8,0, 3,3 Гц), 8,15 (т, 1H, J=9,2 Гц), 8,18 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,62 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,90 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 12,93 (уш, 1H). ЖХ-МС: 544 (M+H, 100). МСВР: m/z вычисл. для C₂₇H₂₅FN₈O (M+H, 100): 543,2263; найдено: 543,2262.

Синтез 167 1-(4-(3-(бромметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевина (AA-058) и 1-(4-(2-(бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-б]пиразин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевина (AA-059)



Способ D8. К раствору 1-(3-*tert*-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)-3-(4-(2,3-диаминопиридин-4-илокси)-2-фторфенил)мочевина (300 мг, 0,61 ммоль) в сухом этаноле (5 мл) добавляли за один прием этиловый эфир 3-бром-2-оксопропановой кислоты (390 мг, 2 ммоль). Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 4 суток. Затем выпаривали растворитель и хроматографировали на приборе Biotage, получая 24 мг (выход 6%) 1-(4-(3-(бромметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-(*tert*-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)мочевина и 13 мг (выход 4%) 1-(4-(2-(бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-(*tert*-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)мочевина.

1-(4-(3-(Бромметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-(*tert*-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)мочевина (AA-058):

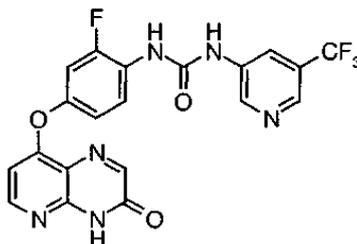
^1H -ЯМР (CD_3OD), δ (м.д.), J (Гц): 1,34 (с, 9H), 2,42 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=9,0, 2,5$ Гц), 7,13 (1H, дд, $J=9,0, 2,5$ Гц), 7,37-7,35 (AB, 4H), 8,16 (т, 1H, $J=9,0$), 8,34 (д, 1H, $J=5,6$ Гц); ЖХ-МС (m/z): 622-620 ($M+H$, 100).

11-(4-(2-(Бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)-2-фторфенил)-3-(3-(*tert*-бутил-1-*p*-толил-1H-пиазол-5-ил)мочевина (AA-059):

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H), 2,08 (с, 3H), 2,39 (с, 2H), 6,92-6,90 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,38-7,35 (4H, AB), 7,92 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 8,09 (1H, дд, $J=4,7, 5,0$ Гц), 8,74 (1H, с), 8,92 (1H, уш); ЖХ-МС (m/z): 622-620 ($M+H$, 100).

(XII) Синтез мочевины из активированных карбаматов и аминных промежуточных соединений.

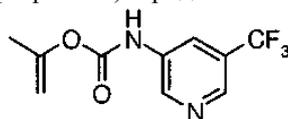
Синтез 168 1-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевина (AA-069)



Способ F5. Навески 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-она (26 мг, 96 мкмоль) и проп-1-ен-2-ил-5-(трифторметил)пиридин-3-илкарбамата (45,8 мг, 186 мкмоль) помещали в круглодонную колбу объемом 10 мл, пропускали аргон и добавляли сухой ТГФ (3 мл). К полученной смеси добавляли *N*-метилпирролидин (1 капля) и кипятили указанную смесь с обратным холодильником в течение 48 ч. Выпаривали летучие вещества, вновь растворяли полученную смесь в MeOH (3 мл), выпаривали на силикагеле, помещенном в силикагелевую колонку, и очищали при помощи градиента 0-20% MeOH в EtOAc. Выход: 5 мг (11%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 6,66 (д, $J=5,6$, 1H, H_{py}), 7,08 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 7,35 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,13 (м, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,38 (д, $J=5,6$, 1H, H_{py}), 8,46 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,59 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,77 (с, 1H, $H_{\text{аром}}$), 8,96 (с, 1H, NH), 9,67 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH); ^{19}F -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$), δ (м.д.): -60,6, -123,7; ЖХ-МС (m/z): ЖХ-МС: 461,1 ($M+H$, 100), $v_u = 2,44$ мин; МСВР (7,17 мин): m/z вычисл. для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ [$M+H^+$]: 461,09798; найдено: 461,09771.

Синтез 169 проп-1-ен-2-ил-5-(трифторметил)пиридин-3-илкарбамат

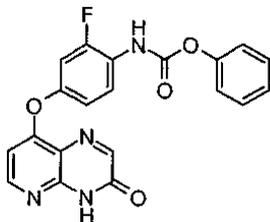


5-(Трифторметил)пиридин-3-амин (883 мг, 5,45 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (20 мл) и добавляли *N*-метилпирролидин (680 мкл, 6,54 ммоль), получая коричневую суспензию. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям изопропенилхлорформиат (715 мкл, 6,54 ммоль) в течение 15 мин. Оставляли суспензию нагреваться до КТ и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли EtOAc (60 мл) и H_2O (10 мл), отделяли органический слой, промывали 50% раствором соли (10 мл), высушивали (MgSO_4), фильтровали и упаривали до получения коричневого масла, затвердевавшего при стоянии (1,05

г). Полученное твердое вещество помещали в CH_2Cl_2 (4 мл) и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в CH_2Cl_2 (6% → 40%), с получением белого твердого вещества. Выход: 600 мг (45%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,96 (с, 3H, CH_3), 4,78 (м, 1H, CH), 4,80 (м, 1H, CH), 8,27 (уш, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,62 (уш, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,86 (д, $J=5,5$, 1H, H_{py}), 10,54 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 19,3, 102,1, 121,2, 123,5 (кв, $J_{\text{FC}}=272$), 125,1 (кв, $J_{\text{FC}}=31$), 135,8, 139,8 (кв, $J_{\text{FC}}=3,8$), 143,7, 151,3, 152,2; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -61,2; ЖХ-МС (m/z): m/z 247,0 (M+H, 100), $\nu = 4,49$ мин.

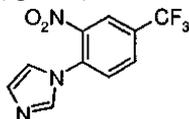
Синтез 170 фенил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамат



Сухой пиридин (125 мкл, 1,55 ммоль) добавляли к суспензии 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-она (307 мг, 1,13 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) в атмосфере аргона и охлаждали полученную смесь до 0°C . Добавляли по каплям в течение 5 мин фенилхлорформиат (170 мкл, 1,35 ммоль) и полученную светло-коричневую смесь перемешивали при 0°C еще в течение 5 мин, после чего указанную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 150 мин. Полученную коричневатую смесь упаривали досуха и разбавляли полученный остаток EtOAc (60 мл) и H_2O (30 мл). Отделяли органический слой, фильтровали (80 мг неочищенного продукта) и промывали фильтрат насыщенным водным раствором NaHCO_3 и раствором соли. Органический слой выпаривали досуха, вновь растворяли в CH_2Cl_2 и хроматографировали на колонке Biotage 25+M, элюируя 20% → 100% EtOAc в CH_2Cl_2 , с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход: 280 мг (81%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,71 (д, $J=5,6$, 1H, H_{py}), 7,09 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,23 (д, $J=7,9$, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,26 (т, $J=7,9$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,33 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (д, $J=7,9$, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,75 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,39 (д, $J=5,6$, 1H, H_{py}), 10,06 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{вос}}$), 12,97 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 107,1, 108,6 (д, $J_{\text{FC}}=22,9$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=3,3$), 118,6, 121,8, 122,9 (д, $J_{\text{FC}}=12,0$), 125,5, 125,6 (уш), 129,4, 145,6, 150,6, 151,3, 151,4 (уш), 152,3, 152,4, 154,8 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 156,4, 160,0; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -119,2; ЖХ-МС (m/z): 393,1 (M+H, 100), $\nu = 2,44$ мин.

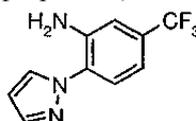
Синтез 171 1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол



Смесь имидазола (0,997 г, 14,65 ммоль) и трет-БуОК (1,722 г, 15,35 ммоль) помещали в колбу объемом 100 мл в атмосфере Ar и растворяли в сухом ДМСО (15 мл), получая бесцветный раствор. Через 5 мин добавляли в течение 30 с 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол (2,04 мл, 14,58 ммоль), при этом реакционная смесь немедленно темнела до черного цвета. Также было отмечено повышение температуры. Полученный черный раствор перемешивали при КТ в течение 20 мин. Добавляли ледяную воду (60 мл) и EtOAc (50 мл), отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу дважды по 20 мл EtOAc . Органический слой промывали H_2O (2×30 мл), раствором соли, высушивали, фильтровали и выпаривали, получая целевое соединение в виде оранжевого масла. Выход: 3,66 г (97%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 7,14 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,49 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,97 (д, $J=8,4$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,99 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,28 (д, $J=8,4$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,59 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 120,4, 122,7 (д, $J_{\text{FC}}=274$), 122,9, 129,5 (д, $J_{\text{FC}}=34$), 129,9, 130,0, 130,9, 133,4, 137,4, 144,5; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8; ЖХ-МС (m/z): 258,1 (M+H, 100), $\nu = 1,37$ мин.

Синтез 172 2-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин

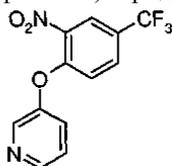


Применяли способ С3 с 1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразолом (1,80 г, 7,00 ммоль) в EtOH (40 мл), получая 760 мг (48%) целевого соединения в виде белых кристаллов после перекристаллизации из гексана.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,12 (с, 2H, NH_2), 6,56 (vt, $J=2,1$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,95 (дд, $J=8,3$, $^4J_{\text{FH}}=1,7$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,24 (д, $^4J_{\text{FH}}=1,7$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,48 (д, $J=8,3$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,82 (д, $J=1,8$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,23 (д, $J=2,5$, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 106,9, 112,1, 112,9, 124,1 (д, $J_{\text{FC}}=273$), 124,2, 127,4,

128,3 (д, $J_{FC}=31,7$), 130,6, 140,5, 142,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,8.

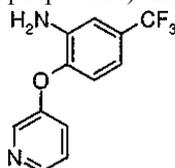
Синтез 173 3-(2-нитро-4-(трифторметил)фенокси)пиридин



Коричневый раствор 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола (2,01 г, 9,61 ммоль) и 3-гидроксипиридина (0,923 г, 9,71 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в атмосфере Ag обрабатывали карбонатом цезия (3,28 г, 10,07 ммоль) за один прием и перемешивали полученную коричневую смесь при КТ в течение 2 ч. Добавляли H_2O (50 мл) и EtOAc (50 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×40 мл), раствором соли (40 мл), высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали досуха, получая светло-желтое твердое вещество. Выход: 2,62 г (96%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 7,33 (д, $J=8,7$, 1H, $H_{аром}$), 7,53 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,71 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,04 (дд, $J=8,9$, $^4J_{FH}=2,3$, 1H, $H_{аром}$), 8,49 (д, $^4J_{FH}=2,2$, 1H, $H_{аром}$), 8,52 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,55 (д, $J=2,9$, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 120,7, 122,9 (д, $J_{FC}=274$), 123,4, 124,3 (д, $J_{FC}=33,9$), 125,0, 127,2, 131,7, 140,6, 141,6, 146,6, 151,3, 152,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,4; ЖХ-МС (m/z): 285,0 (M+H, 100), $vu = 2,40$ мин.

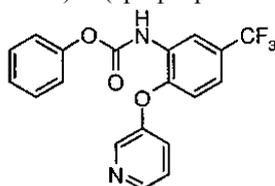
Синтез 174 2-(пиридин-3-илокси)-5-(трифторметил)анилин



Применяли способ С3 с 3-(2-нитро-4-(трифторметил)фенокси)пиридином (594 мг, 2,090 ммоль), получая целевое соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. Выход: 501 мг (94%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 5,55 (с, 2H, NH_2), 6,83 (д, $J=8,2$, 1H, $H_{аром}$), 6,94 (д, $J=8,2$, 1H, $H_{аром}$), 7,13 (с, 1H, $H_{аром}$), 7,33 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,39 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,33 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,37 (м, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 111,7, 112,5, 119,7, 124,3 (д, $J_{FC}=274$), 124,4, 124,5, 125,8 (д, $J_{FC}=33,9$), 140,2, 141,0, 144,0, 144,1, 153,0; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -60,3; ЖХ-МС m/z: 255,0 (M+H, 100), $vu = 2,26$ мин.

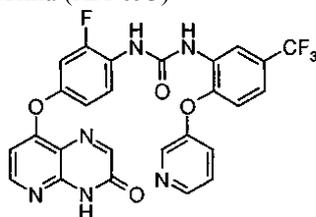
Синтез 175 фенил-2-(пиридин-3-илокси)-5-(трифторметил)фенилкарбамат



Желтый раствор 2-(пиридин-3-илокси)-5-(трифторметил)анилина (263 мг, 1,035 ммоль) и пиридина (108 мкл, 1,341 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) обрабатывали по каплям фенилхлорформиатом (156 мкл, 1,242 ммоль) в течение 5 мин при 0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при 0°C еще в течение 5 мин, оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Полученную желтую суспензию фильтровали через хлопок, промывали Et_2O и разбавляли EtOAc. Полученный желтый раствор промывали насыщ. водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и H_2O (30 мл), высушивали и упаривали досуха, получая желтое масло. Очистка на колонке приводила к получению желто-коричневого твердого вещества. Выход: 300 мг (77%).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 6,90 (д, $J=8,5$, 1H, $H_{аром}$), 7,23 (м, 2H, $H_{аром}$), 7,30 (м, 2H, $H_{аром}$), 7,42 (м, 4H, $H_{аром}$), 7,76 (уш с, 1H, $H_{аром}$), 8,55 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,64 (уш с, 1H, NH); ЖХ-МС (m/z): 375,0 (M+H, 100), $vu = 2,62$ мин.

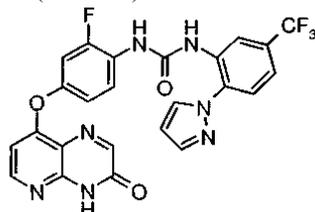
Синтез 176 1-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)-3-(2-(пиридин-3-илокси)-5-(трифторметил)фенил)мочевина (АА-093)



Применяли способ F2 с 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-оном (30,6 мг, 0,112 ммоль) и 60,6M раствором фенил-2-(пиридин-3-илокси)-5-(трифторметил)фенилкарбамата (1,6 мл, 0,097 ммоль). Через 40 ч полученную смесь выпаривали на силикагеле и помещали на колонку Biotage 12+M, которую элюировали 40-100% EtOAc в ДХМ. Выход: 4 мг (7%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,64 (д, J=5,6, 1H, H_β), 7,02 (д, J=8,5, 1H, H_{аром}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,32 (м, 2H, H_{аром}), 7,53 (м, 1H, H_{аром}), 7,65 (м, 1H, H_{аром}), 8,15 (с, 1H, H_{аром}), 8,26 (м, 1H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{аром}), 8,50 (м, 1H, H_{аром}), 8,58 (д, J=2,8, 1H, H_{аром}), 8,74 (д, J=2,8, 1H, H_{аром}), 9,36 (с, 1H, NH), 9,39 (с, 1H, NH), 12,88 (с, 1H, NH); ЖХ-МС (m/z): 553,1 (M+H, 100), v_y = 2,63 мин; МСВР (3,22 мин): m/z вычисл. для C₂₆H₁₆F₄N₆O₄ (M+H, 100)⁺: 553,12419; найдено: 553,12312.

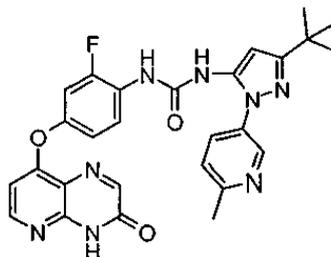
Синтез 177 1-(2-(1H-пиазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-094)



Способ F4. Смесь фенил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамата (36,3 мг, 0,093 ммоль) и 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина (21,1 мг, 0,093 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (250 мкл) и перемешивали полученный оранжевый раствор при 60°C в течение 7 ч. Полученный раствор разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, органический слой высушивали и упаривали досуха. После колонки (ДХМ/EtOAc) полученное масло растирали с EtOAc и собирали полученное белое твердое вещество. Выход: 11 мг (23%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 6,67 (м, 2H, H_{аром}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,31 (м, 1H, H_{аром}), 7,53 (м, 1H, H_{аром}), 7,69 (м, 1H, H_{аром}), 7,93 (с, 1H, H_{аром}), 8,04 (м, 1H, H_{аром}), 8,19 (с, 1H, H_{аром}), 8,35 (м, 1H, H_{аром}), 8,39 (м, 1H, H_{аром}), 8,59 (с, 1H, H_{аром}), 9,40 (с, 1H, H_{аром}), 9,52 (с, 1H, H_{аром}), 12,93 (с, 1H, H_{аром}); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.): -60,3, -122,1; ЖХ-МС (m/z): 526,1 (M+H, 100), v_y = 2,54 мин; МСВР (3,10 мин): m/z вычисл. для C₂₄H₁₅F₄N₇O₃ (M+H, 100)⁺: 526,12453; найдено: 526,12498.

Синтез 178 1-(3-трет-бутил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-084)

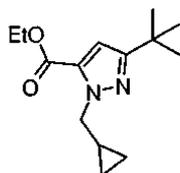


Применяли способ F4 с 65 мг (0,17 ммоль) фенил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-8-илокси)фенилкарбамата и 45 мг (0,2 ммоль) 3-трет-бутил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиазол-5-амина (Regan, J. et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008). Получали 15 мг, выход 17%, целевого соединения.

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м.д.), J (Гц): 1,31-1,28 (м, 9H), 3,33 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=8,1, 2,0 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=11,8, 2,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,85 (дд, 1H, J=8,0, 3,3 Гц), 8,15 (т, 1H, J=9,2 Гц), 8,18 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,62 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,90 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 12,93 (уш, 1H). ЖХ-МС (m/z): 529,12 (M+H, 100). МСВР: m/z вычисл. для C₂₇H₂₅FN₈O (M+H, 100): 529,2106; найдено: 529,2095.

(XI) Образование мочевины через перегруппировку Курциуса.

Синтез 179 Этил-3-трет-бутил-1-(циклопропилметил)-1H-пиазол-5-карбоксилат

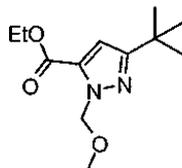


Способ I. Смесь 3-трет-бутил-1H-пиазол-5-карбоксилата (993 мг, 5,06 ммоль) и карбоната цезия (2,71 г, 8,32 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в атмосфере Ag обрабатывали по каплям в течение 15 мин бромметилциклопропаном (500 мкл, 5,16 ммоль) при 0°C. Затем полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали Et₂O.

Объединенные органические фракции промывали H_2O , высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали, получая остаток, который вслед за этим пропускали через колонку, элюент: 40 → 100% CH_2Cl_2 в гексане. Выход: 1,10 г (87%) бесцветного масла. Время реакции составляло 5 ч.

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 0,32 (м, 2H, $H_{циклопропил}$), 0,44 (м, 2H, $H_{циклопропил}$), 1,25 (м, 10H, трет-Bu + $H_{циклопропил}$), 1,29 (т, J=7,1, 3H, CH_3), 4,28 (м, 4H, $NCH_2 + OCH_2$), 6,71 (с, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 3,2, 11,7, 14,0, 30,2, 31,6, 54,8, 60,6, 107,1, 131,4, 159,3, 159,4; ЖХ-МС (m/z): 251,1 (M+H, 100), $vu = 2,92$ мин.

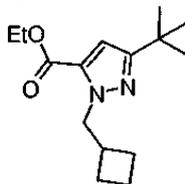
Синтез 180 этил-3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



Применяли способ I с этил-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-карбоксилатом (1078 мг, 5,49 ммоль), карбонатом цезия (2,89 г, 8,87 ммоль) и хлор(метокси)метаном (426 мкл, 5,60 ммоль). Время реакции 16 ч. Элюент в колонке: 0→10% $EtOAc$ в CH_2Cl_2 . Выход: 485 мг (37%) бесцветного масла.

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Bu), 1,30 (т, 3H, J=7,1, CH_3), 3,22 (с, 3H, OCH_3), 4,29 (кв, 2H, J=7,1, OCH_2H_3), 5,64 (с, 2H, OCH_2N), 6,69 (с, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 14,0, 30,0, 31,7, 56,0, 60,8, 80,0, 108,7, 132,7, 158,9, 160,5; ЖХ-МС (m/z): 241,1 (M+H, 100), $vu = 2,67$ мин.

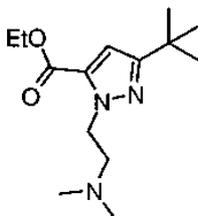
Синтез 181 этил-3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



Применяли способ I с этил-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-карбоксилатом (1085 мг, 5,53 ммоль), карбонатом цезия (2,89 г, 8,87 ммоль) и (бромметил)циклобутаном (634 мкл, 5,64 ммоль). Время реакции составляло 16 ч. Элюент в колонке: 40 → 100% CH_2Cl_2 в гексане. Выход: 0,98 г (67%) бесцветного масла.

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 1,23 (с, 9H, трет-Bu), 1,29 (т, 3H, J=7,1, CH_3), 1,76 (м, 4H, CH_2), 1,89 (м, 2H, CH_2), 2,69 (септ, 1H, J=7,1, CH), 4,27 (кв, 2H, J=7,1, OCH_2CH_3), 4,45 (д, 2H, J=7,1, NCH_2), 6,69 (с, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 14,0, 17,7, 24,9, 30,2, 31,6, 35,7, 54,9, 60,5, 106,9, 131,6, 159,3 (два совпадающих пика); ЖХ-МС (m/z): 265,1 (M+H, 100), $vu = 3,06$ мин.

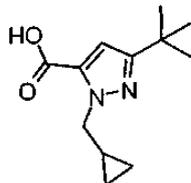
Синтез 182 этил-3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



Применяли способ I с этил-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-карбоксилатом (124 мг, 0,632 ммоль), карбонатом цезия (624 мг, 1,915 ммоль) и 2-хлор-N,N-диэтиламина гидрохлоридом (96,8 мг, 0,672 ммоль). Время реакции составляло 48 ч. Элюент в колонке: 50→100% $EtOAc$ в CH_2Cl_2 , после этого 0→10% $MeOH$ в $EtOAc$. Выход: 103 мг (61%) бесцветного масла.

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 1,25 (с, 9H, трет-Bu), 1,31 (т, 3H, J=7,1, CH_3), 2,15 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,60 (т, 2H, J=6,9, $CH_2CH_2NMe_2$), 4,29 (кв, 2H, J=7,1, OCH_2CH_3), 4,51 (т, 2H, J=6,9, $CH_2CH_2NMe_2$), 6,70 (с, 1H, $H_{аром}$); ^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м.д.), J (Гц): 14,1, 30,2, 31,6, 45,1, 48,8, 58,7, 60,6, 107,0, 132,1, 159,2, 159,6; ЖХ-МС (m/z): 268,2 (M+H, 100), 1,89 мин.

Синтез 183 3-трет-бутил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

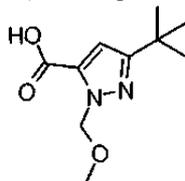


Способ J. Этил-3-трет-бутил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,1 г, 4,39 ммоль) растворяли в смеси 4:1:1 ТГФ/MeOH/ H_2O (всего 25 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (200

мг, 4,7 ммоль) и перемешивали полученную бесцветную смесь в течение 16 ч при КТ. Вслед за этим выпаривали все летучие вещества, растворяли полученный остаток в H₂O и доводили pH полученного раствора до 1 при помощи 10% водного раствора HCl. Полученную смесь молочного цвета экстрагировали EtOAc и промывали объединенные органические фракции раствором соли, высушивали и упаривали досуха, получая белое кристаллическое твердое вещество. Выход: 0,82 г (84%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 0,32 (м, 2H, H_{циклопропил}), 0,42 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1,24 (м, 10H, трет-Bu + H_{циклопропил}), 4,29 (д, 2H, J=7,0, NCH₂), 6,66 (с, 1H, H_{аром}), 13,10 (уш с, 1H, COOH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 3,2, 11,8, 30,2, 31,6, 54,6, 107,1, 132,3, 159,2, 160,8; ЖХ-МС (m/z): 223,1 (M+H, 100), ву = 2,57 мин.

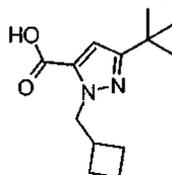
Синтез 184 3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



Применяли способ J с этил-3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоксилатом (485 мг, 2,02 ммоль) в качестве исходного вещества. Выход: 413 мг (96%) белого кристаллического твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,25 (с, 9H, трет-Bu), 3,21 (с, 3H, OCH₃), 5,64 (с, 2H, OCH₂N), 6,79 (с, 1H, H_{аром}), 13,30 (уш с, 1H, COOH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 30,1, 31,6, 56,0, 79,7, 108,7, 133,8, 160,3, 160,4; ЖХ-МС (m/z): 213,1 (M+H, 100), ву = 2,31 мин.

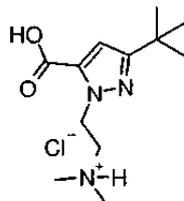
Синтез 185 3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



Применяли способ J с этил-3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилатом (0,98 г, 3,71 ммоль) в качестве исходного вещества. Выход: 842 мг (95%) белого кристаллического твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,23 (с, 9H, трет-Bu), 1,76 (м, 4H, CH₂), 1,89 (м, 2H, CH₂), 2,69 (септ, 1H, J=7,1, OH), 4,27 (кв, 2H, J=7,1, OCH₂CH₃), 4,45 (д, 2H, J=7,1, NCH₂), 6,64 (с, 1H, H_{аром}), 13,07 (уш с, 1H, COOH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 17,7, 24,9, 30,2, 31,5, 35,8, 54,7, 106,9, 132,6, 159,1, 160,8; ЖХ-МС (m/z): 237,1 (M+H, 100), ву = 2,74 мин.

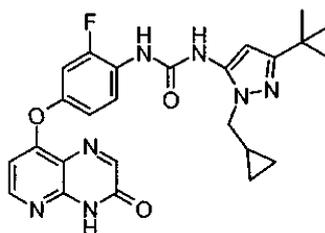
Синтез 186 2-(3-трет-бутил-5-карбокси-1H-пиразол-1-ил)-N,N-димилэтанаминий хлорид



Этил-3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (98 мг, 0,367 ммоль) растворяли в 6M водном растворе HCl (4 мл, 24,00 ммоль) и нагревали полученный бесцветный раствор при 80°C в течение 72 ч. Выпаривали в вакууме все летучие вещества, и полученное белое твердое вещество выпаривали совместно с Et₂O (10 мл), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 100 мг (99%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Bu), 2,78 (д, 6H, J=4,8, CH₂CH₂N⁺H(CH₃)₂), 3,50 (кв, 2H, J=5,3, CH₂CH₂NMe₂), 4,82 (т, 2H, J=6,6, CH₂CH₂NMe₂), 6,78 (с, 1H, H_{аром}), 10,66 (уш с, 1H, COOH); ЖХ-МС (m/z): 240,2 (M+H, 100), ву = 1,56 мин.

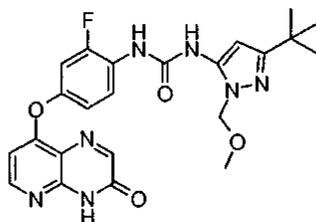
Синтез 187 1-(3-трет-бутил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-097)



Способ F5. 3-трет-Бутил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (51 мг, 0,229 ммоль) помещали в атмосферу Ar и последовательно добавляли сухой триэтиламин (30 мкл, 0,23 ммоль) и сухой ДМФА (дифенилфосфорилазид) (1 мл), полученную смесь охлаждали до 0°C, добавляли за один прием ДФФА (1 экв.) и перемешивали полученный раствор при 0°C еще в течение 30 мин, а затем при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли за один прием 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-он (31,9 мг, 0,117 ммоль) и нагревали полученный раствор при 100°C в течение 45 мин. Полученный желтый раствор последовательно охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, 0,1 М лимонной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, раствором соли, высушивали и упаривали досуха, получая желтое твердое вещество. Добавляли Et₂O, воздействовали на полученную смесь ультразвуком в течение 10 мин и оставляли на некоторое время. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали Et₂O, получая целевую мочевины. Выход: 35 мг (62%) белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 0,35 (м, 2H, H_{циклопропил}), 0,47 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1,24 (м, 10H, трет-Бу + H_{циклопропил}), 3,84 (д, 2H, J=6,7, NCH₂), 6,12 (с, 1H, H_{пиразол}), 6,66 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 8,20 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 8,80 (уш с, 1H, NH), 8,85 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.): -125,0; ЖХ-МС (m/z): 492,1 (M+H, 100), 2,54 мин; МСВР (3,10 мин): m/z вычисл. для C₂₅H₂₇FN₇O₃ (M+H, 100)⁺: 492,21539; найдено: 492,21664.

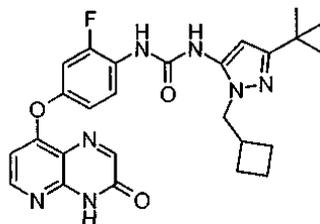
Синтез 188 1-(3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-098)



Применяли способ F5 с 3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой (49,5 мг, 0,233 ммоль) и 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-оном (31,9 мг, 0,117 ммоль). Выход: 45 мг (80%) белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,24 (с, 9H, трет-Бу), 3,25 (с, 3H, OCH₃), 5,28 (с, 2H, OCH₂N), 6,26 (с, 1H, H_{аром}), 6,67 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 9,01 (уш с, 1H, NH), 9,11 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 30,1, 31,8, 55,7, 77,5, 93,1, 106,5, 108,5 (д, J_{FC}=22,9), 116,5 (д, J_{FC}=3,3), 118,4, 121,5, 124,9 (д, J_{FC}=12,0), 137,6, 145,5, 148,5 (д, J_{FC}=10,4), 150,9, 151,2, 152,2, 152,3 (д, J_{FC}=245), 156,5, 159,9, 160,5; ЖХ-МС (m/z): 482,1 (M+H, 100), 2,48 мин; МСВР (3,05 мин): m/z вычисл. для C₂₃H₂₄FN₇NaO₄ [M+Na]⁺: 504,17660; найдено: 504,17641.

Синтез 189 1-(3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-099)

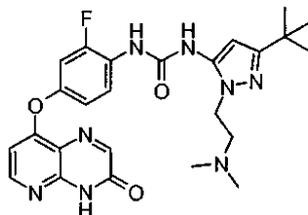


Применяли способ F5 с 3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой (78,5 мг, 0,332 ммоль) и 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-оном (41мг, 0,151 ммоль). Выход: 50 мг (60%) белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1,22 (с, 9H, трет-Бу), 1,82 (м, 4H, CH₂), 1,98 (м, 2H, CH₂), 2,72 (септ, 1H, J=7,1, CH), 3,96 (д, 2H, J=7,1, NCH₂), 6,11 (с, 1H, H_{аром}), 6,66 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,33 (м, 1H, H_{аром}), 8,21 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 8,79 (уш с, 1H, NH), 8,83 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 16,4, 23,9, 29,0, 30,4, 33,7, 50,5, 91,7,

105,2, 107,1 (д, $J_{FC}=22,4$), 115,2, 117,0, 120,2, 123,7 (д, $J_{FC}=10,7$), 134,8, 144,2, 147,1 (д, $J_{FC}=10,3$), 149,8, 150,0, 150,8, 150,9 (д, $J_{FC}=245$), 155,1, 157,3, 159,2; ЖХ-МС (m/z): 507,1 (M+H, 100), 2,65 мин; МСВР (3,24 мин): m/z вычисл. для $C_{26}H_{28}FN_7NaO_3$ [M+Na] $^+$: 528,21299; найдено: 528,21311.

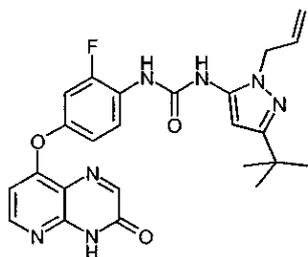
Синтез 190 1-(3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-8-илокси)фенил)мочевина (AA-100)



Применяли способ F5 с 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты гидрохлоридом (89 мг, 0,323 ммоль) и 8-(4-амино-3-фторфенокси)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-оном (41 мг, 0,151 ммоль). Использовали 2 экв. триэтиламина и не проводили промывку лимонной кислотой. Выход: 34 мг (41%) оранжевого твердого вещества.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1,21 (с, 9H, трет-Bu), 2,24 (с, 6H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2,68 (т, 2H, $J=6,8$, $CH_2CH_2NMe_2$), 4,04 (т, 2H, $J=6,8$, $CH_2CH_2NMe_2$), 6,10 (с, 1H, H_{pyz}), 6,64 (д, $J=5,6$, 1H, H_{pyr}), 7,06 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,33 (м, 1H, $H_{аром}$), 8,16 (м, 2H, $H_{аром}$), 8,37 (д, $J=5,6$, 1H, H_{pyr}), 8,89 (уш с, 1H, NH), 9,05 (уш с, 1H, NH), 12,92 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 30,3, 31,8, 45,0, 45,5, 57,8, 93,7, 106,5, 108,5 (д, $J_{FC}=22,4$), 116,4, 118,4, 122,1, 124,9 (д, $J_{FC}=10,7$), 136,6, 145,5, 148,7 (д, $J_{FC}=10,3$), 151,2, 151,6, 152,2, 152,5 (д, $J_{FC}=245$), 156,5, 159,0, 160,5; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.): -124,5; ЖХ-МС (1,90 мин): m/z 509,1 (M+H, 100); МСВР (3,24 мин): m/z вычисл. для $C_{25}H_{30}FN_8O_3$ (M+H, 100) $^+$: 509,24194; найдено: 509,24249.

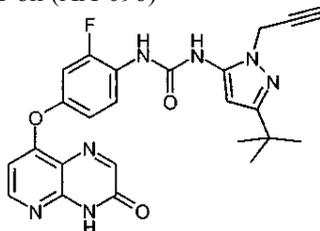
Синтез 191 5-[(4-амино-2-фторфенилокси)карбониламино-5-(1-N-аллил-3-м-бутилимидазолил)] пиридин-[2,3]-3-пиразин-2-он (AA-095).



Применяли способ F2 с 34 мг (0,13 ммоль) 5-(4-амино-2-фторфенилокси)пиридин-[2,3]-пиразин-2-она и 0,26 ммоль 1-N-аллил-3-трет-бутилимидазолил-5-изоцианатом, получая 38 мг (выход 42%) целевого продукта.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): δ 4,59 (д, 2H, $J=2,5$ Гц), 4,90 (д, 1H, $J=18,6$ Гц), 5,15 (д, 1H, $J=10,3$ Гц), 5,92-6,00 (м, 1H), 6,15 (с, 1H $_{pyz}$), 6,64 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,05 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,34 (д, 2H, $J=11,7$ Гц), 8,18 (с, 1H $_{пиразин}$), 8,20 (т, 1H, $J=9,1$ Гц), 8,37 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 8,81 (с, 1H, NH), 8,86 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 478,1 (M+H, 100) $^+$, $\nu = 2,51$ мин; МСВР: (M+Na) $^+$ вычисл. для $C_{24}H_{24}FN_7O_3Na$, 500,1817, найдено: 500,1816.

Синтез 192 5-[(4-амино-2-фторфенилокси)карбониламино-5-(1-N-пропаргил-3-трет-бутилимидазолил)]пиридин-[2,3]-3-пиразин-2-он (AA-096)



Применяли способ F2 с 35 мг (0,13 ммоль) 5-(4-амино-2-фторфенилокси)пиридин-[2,3]-пиразин-2-она и 0,2 ммоль 1-N-пропаргил-3-трет-бутилимидазолил-5-изоцианата, получая 49 мг (выход 80%) целевого продукта.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): δ 4,82 (с, 2H), 6,15 (с, 1H $_{пиразол}$), 6,65 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,35 (д, 2H, $J=11,7$ Гц), 8,18 (с, 1H $_{пиразин}$), 8,20 (т, 1H, $J=9,1$ Гц), 8,37 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 8,91 (с, 1H, NH), 9,02 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). ЖХ-МС (m/z): 476,1 (M+H, 100), $\nu = 2,41$ мин; МСВР: (M+H, 100) $^+$ вычисл. для $C_{24}H_{22}FN_7O_3$ 476,1841, найдено: 476,1844.

Биологические способы

Биологические способы - киназное исследование DELFIA.

Соединения оценивали при помощи киназного исследования, выполнявшегося в соответствии со следующим протоколом.

Готовили следующие реактивы.

Буферный раствор DELFIA Kinase (DKB):

Реактив	Исходная концентрация	Объем на мл (мкл)	Объем на планшет 10 мл (мкл)
20 мМ МОПС pH 7,2	0,2 М	100	1000
0,5 М ЭГТА pH 8,0	0,5 М	10	100
10 мМ MgCl ₂	1 М	10	100
0,1 % β-меркаптоэтанол	-	1	10
25 мМ β-глицерофосфат	0,5 М	50	500
Вода	100 %	829	8290

МОПС = 3-[N-морфолино]пропансульфоуксусная кислота (Sigma M3183).

ЭГТА = этиленгликоль-бис-(2-аминоэтиловый простой эфир-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота (Sigma E3889).

DKB1 (DKB с B-RAF и белком MEK):

объединяли 4950 мкл DKB и 50 мкл исходного раствора 2,5 мг/мл GST-MEK (получая 1 мг MEK на 40 мкл). Затем добавляли 22,5 мкл B-RAF, получая ~0,2 мкл B-RAF на 40 мкл.

DKB2 (DKB с белком MEK):

объединяли 4950 мкл DKB и 50 мкл исходного раствора 2,5 мг/мл GST-MEK (получая 1 мг MEK на 40 мкл). Применяли 500 мкл указанного раствора для контроля регургитации крови (blow out (BO)) и контрольных клеток, трансфицированных "пустым" вектором (empty vector (EV)).

АТФ:

исходный раствор 100 мМ разбавляли до 500 мкМ, получая конечную концентрацию в опыте 100 мкМ.

Ингибиторы (исследуемые соединения):

исходный раствор 100 мМ разбавляли до 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01; 0,003; 0,001; 0,0003; 0,0001 мМ в ДМСО на планшете для лекарственного средства, получая концентрацию в опыте 100; 30; 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01; 0,003; 0,001 мкМ.

Первичное антитело:

фосфо-MEK1/2 CST #9121S, разбавленное 1:1000 в буферном растворе для анализа DELFIA (AB). Преинкубировали антитело в АВ в течение 30 мин при комнатной температуре перед применением.

Вторичное антитело:

вторичное антитело к кроличьему белку, меченное европием, Perkin Elmer #AD0105, разбавленное 1:1000 в буферном растворе для анализа DELFIA (AB). Преинкубировали антитело в АВ в течение 30 мин при комнатной температуре перед применением (первичное и вторичное антитела инкубировали совместно).

Твин:

0,1%Твин 20 в воде.

Буферный раствор для анализа:

буферный раствор для анализа DELFIA Perkin Elmer #4002-0010.

Активирующий раствор:

активирующий раствор DELFIA Perkin Elmer #4001-0010.

Планшеты для анализа:

черные 96-луночные планшеты с глутатионовым покрытием Perbio #15340.

Методика.

1. Предварительно блокировали лунки 5% молоком в TBS в течение 1 ч.
2. Промывали лунки 3×200 мкл TBS.
3. Наносили на планшеты 40 мкл DKB1 для всех ингибиторов (исследуемых соединений), контроля ДМСО и, возможно, других контрольных соединений.
4. Наносили на планшеты 40 мкл DKB2 для лунок BO и EV.
5. Добавляли ингибиторы (исследуемые соединения) по 0,5 мкл на лунку согласно выбранной схеме планшета.
6. Добавляли 0,5 мкл ДМСО в лунки контроля по среде.
7. Добавляли 2 мкл B-RAF в ячейки BO и EV.
8. Преинкубировали с ингибиторами (исследуемыми соединениями) в течение 10 мин при комнатной температуре и встряхивании.
9. Добавляли 10 мкл 500 мкМ исходного раствора АТФ в DKB, получая 100 мкМ концентрацию в опыте.
10. Запечатывали планшеты при помощи TopSeal и инкубировали при комнатной температуре и встряхивании в течение 45 мин.

11. Промывали планшеты 3×200 мкл 0,1% Твин 20/вода для остановки реакции.
12. Добавляли 50 мкл на лунку смеси антител и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре и встряхивании.
13. Промывали планшеты 3×200 мкл 0,1% Твин 20/вода.
14. Добавляли 100 мкл активирующего раствора DELFIA на лунку, закрывали фольгой и инкубировали при комнатной температуре и встряхивании в течение 30 мин.
15. Считывали на Victor с использованием протокола Europium.

Фоновые значения ("пустой" вектор (Empty Vector)) вычитали из всех значений. Контроль ДМСО принимали за 100% активности и вычисляли тестовые значения (ответ) в процентном выражении от контроля ДМСО. Данные наносили на график при помощи программного обеспечения Graphpad Prism и вычисляли линию нелинейной регрессии при помощи уравнения "доза-ответ" с изменяющимся наклоном сигмоидальной кривой ($Y = \text{низшее} + (\text{высшее} - \text{низшее}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) \cdot \text{коэффициент Хилла}})$), где X представлял собой логарифм концентрации, Y представлял собой ответ). Значение IC_{50} , полученное по указанной методике, представляет собой концентрацию лекарственного средства, при которой контрольное значение флуоресценции в процентах находится посередине между насыщением и плато нулевого эффекта. Обычно проводили три независимых исследования и указывали среднее значение IC_{50} .

Биологические способы - клеточное исследование фосфо-ERK.

Соединения оценивали при помощи клеточного исследования, проводимого в соответствии со следующим протоколом.

День 0.

Высевали 16000 клеток/лунку в 99 мкл среды в 96-луночный планшет.

День 1.

1. Добавляли к клеткам 1 мкл ингибитора (итого 1 мкл раствора).
2. Инкубировали клетки с исследуемым соединением в течение 6 ч при 37°C.
3. Аспирировали раствор из всех лунок.
4. Фиксировали клетки при помощи 100 мкл 4% формальдегида/0,25% Triton X-100 ФСБ на лунку.
5. Инкубировали планшет в течение 1 ч при 4°C.
6. Аспирировали фиксирующий раствор и добавляли 300 мкл TBS на лунку.
7. Оставляли планшет на ночь при 4°C.

День 2.

1. Промывали планшет 2×200 мкл ФСБ на лунку.
 2. Блокировали при помощи 100 мкл 5% сухого молока в TBS.
 3. Инкубировали планшет в течение 20 мин при 37°C.
 4. Промывали планшет 2×0,1% Твин/Н₂О.
 5. Добавляли 50 мкл 3 мкг/мл первичного антитела pERK (Sigma M8159), разбавленного в 5% сухого молока/TBS, в каждую лунку.
 6. Инкубировали планшет в течение 2 ч при 37°C.
 7. Промывали планшет 3×0,1% Твин/Н₂О.
 8. Добавляли 50 мкл 0,45 мкг/мл вторичного антитела к белку мыши, меченного европием (Perkin Elmer), в каждую лунку.
 9. Инкубировали планшет в течение 1 ч при 37°C.
 10. Промывали планшет 3×0,1% Твин/Н₂О.
 11. Добавляли 100 мкл активирующего раствора (Perkin Elmer) в каждую лунку.
 12. Оставляли планшет примерно на 10 мин при комнатной температуре с последующим встряхиванием планшета.
 13. Считывали флуоресценцию европия с разрешением по времени на Victor2.
 14. Промывали планшет 2×0,1% Твин/Н₂О.
 15. Измеряли концентрацию белка при помощи БЦК (бицинхониновой кислоты) (Sigma) путем добавления 200 мкл раствора на лунку.
 16. Инкубировали планшет в течение 30 мин при 37°C.
 17. Считывали уровни поглощения при 570 нм на планшет-ридере.
- Отметим, что подсчет для европия нормализовывали по уровням белка путем деления подсчета на поглощение.

Значения фона (без клеток) вычитали из всех величин. Контрольные образцы с ДМСО принимали за 100% активности и вычисляли значения для исследуемых соединений (ответ) в процентном выражении от ДМСО-контроля. Данные наносили на график при помощи программного обеспечения Graphpad Prism и вычисляли линию нелинейной регрессии при помощи уравнения "доза-ответ" с изменяющимся наклоном сигмоидальной кривой ($Y = \text{низшее} + (\text{высшее} - \text{низшее}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) \cdot \text{коэффициент Хилла}})$), где X представлял собой логарифм концентрации, Y представлял собой отклик). Значение IC_{50} получали по указанной методике как концентрацию лекарственного средства, при которой контрольное значение флуоресценции в процентах находится посередине между насыщением и плато нулевого эф-

фекта. Обычно проводили три независимых исследования и указывали среднее значение IC_{50} .

Биологические способы - исследование клеточной пролиферации SRB (SRB GI_{50}).

Культуры клеток меланомы WM266.4 культивировали обычным образом в среде DMEM/10% фетальной бычьей сыворотки, при 37°C, в насыщенной влагой атмосфере с 5% CO_2 . Культуры поддерживали в фазе экспоненциального роста при помощи пересева перед тем, как происходит слияние клеток (интервалы в 3-5 дней). Суспензии отдельных клеток получали путем сбора клеток из колбы для культивирования тканей на 80 см² при помощи 5 мл имеющегося в продаже трипсина ЭДТА. Через 5 мин отделенные клетки смешивали с 5 мл полной культуральной среды и получали осадок центрифугированием (1000 об/мин в течение 7 мин). После аспирации надосадочной жидкости сгустки клеток ресуспендировали в 10 мл свежей среды и полностью дезагрегировали клетки, пропуская весь объем туда-обратно через иглу толщиной 19 гейдж (gauge). Концентрацию клеток определяли при помощи гемоцитометра (разбавление 1/10). Подходящий объем, обеспечивающий по меньшей мере 2-кратный избыток в ряде проводимых тестов, обычно 100-200 мкл, получали разбавлением клеточной суспензии до 10000 клеток/мл и распределяли по 100 мкл/лунку в 96-луночные планшеты с использованием программируемого 8-канального перистальтического насоса, получая 1000 клеток/лунку, оставляя колонку 12 в качестве фона. Планшеты возвращали в инкубатор на 24 ч для обеспечения повторного прикрепления клеток.

Исследуемые соединения готовили в концентрации 20 мМ в диметилсульфоксиде. Аликвоты (200 мкл) разбавляли в 20 мл культуральной среды, получая концентрацию 200 мкМ, и выполняли 10 серийных разбавлений в 3 раза путем переноса 5 мл к 10 мл. Аликвоты (100 мкл) каждого из разбавленных растворов добавляли в лунки при помощи 8-канальной пипетки, осуществляя, таким образом, конечное разбавление в 2 раза и получая диапазон дозировок от 100 до 0,005 мкМ. Колонка 11 получала только чистую культуральную среду. Каждый компонент анализировали в четырех повторах, при этом каждый повтор представлял собой среднее по четырем лункам, по два планшета на соединение.

После 6 дней дальнейшего роста планшеты опустошали и фиксировали клетки в 10% трихлоруксусной кислоте в течение 10 мин на льду. После тщательного промывания проточной водопроводной водой планшеты высушивали и окрашивали добавлением 50 мкл раствора 0,1% сульфородамина-В в 1% уксусной кислоте, в течение 10 мин при комнатной температуре. Краситель выливали и тщательно промывали планшеты под струей 1% уксусной кислоты, удаляя таким образом несвязанный краситель, и высушивали. Связанный краситель переводили в раствор путем добавления 150 мкл буферного раствора Трис pH 8, с последующим 10-минутным встряхиванием на планшетном шейкере (приблизительно 500 об/мин). Поглощение при 540 нм в каждой лунке (пропорциональное числу присутствующих клеток) определяли при помощи планшет-ридера.

После усреднения результатов в рядах А-D и Е-H вычитали фоновое значение (ряд 12) и представляли полученные результаты как процент от величины в отсутствие обработки (ряд 11). Полученные указанным образом 10 значений (в четырех повторах) наносили на график относительно логарифма концентрации лекарственного средства и анализировали при помощи нелинейной регрессии, приводя к четырехпараметрическому логистическому уравнению при наложении ограничений там, где это целесообразно. Значение IC_{50} получали по указанной методике как концентрацию лекарственного средства, при которой контрольное значение A_{540} в процентах находится посередине между насыщением и плато нулевого эффекта.

Результаты биологических исследований

Следующие соединения анализировали в ходе "киназного исследования DELFIA", описанного выше с AA-001 по AA-056.

Следующие соединения обладают IC_{50} BRAF менее 1,0 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-012, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-034, AA-037, AA-038, AA-039, AA-042, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-055, AA-056.

Кроме того, следующие соединения анализировали в ходе "киназного исследования DELFIA", описанного выше с AA-001 по AA-098.

Следующие соединения обладают IC_{50} BRAF менее 0,1 мкМ:

AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-032, AA-044, AA-045, AA-047, AA-048, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-067, AA-069, AA-072, AA-074, AA-075, AA-079, AA-080, AA-086, AA-087, AA-088, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098.

Следующие соединения обладают IC_{50} BRAF по меньшей мере 0,1 мкМ, но менее 1,0 мкМ:

AA-001, AA-012, AA-013, AA-016, AA-022, AA-030, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-046, AA-049, AA-053, AA-055, AA-056, AA-057, AA-058, AA-059, AA-066, AA-068, AA-071, AA-076, AA-077, AA-078, AA-081, AA-082, AA-083, AA-084, AA-085, AA-089, AA-090, AA-091, AA-092.

Одно соединение, соединение AA-016, обладает IC_{50} BRAF 0,252 мкМ.

Следующие соединения исследовали в ходе "клеточного исследования фосфо-ERK", описанного выше от AA-001 до AA-056.

Следующие соединения обладают IC_{50} pERK менее 10 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054.

Кроме того, следующие соединения исследовали в ходе "клеточного исследования фосфо-ERK", описанного выше с AA-001 до AA-099.

Следующие соединения обладают IC_{50} pERK менее 1,0 мкМ:

AA-003, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-072, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-099.

Следующие соединения обладают IC_{50} pERK по меньшей мере 1,0 мкМ, но менее 10 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-004, AA-005, AA-007, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-027, AA-029, AA-037, AA-038, AA-039, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-054, AA-058, AA-069, AA-070, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-098.

Одно соединение, соединение AA-016, обладает IC_{50} pERK 0,096 мкМ.

Следующие соединения исследовали в ходе "исследования клеточной пролиферации SRB", описанного выше с AA-001 до AA-036 и с AA-038 до AA-056.

Следующие соединения обладают GI_{50} SRB менее 10 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-056.

Кроме того, следующие соединения исследовали в ходе "исследования клеточной пролиферации SRB", описанного выше с AA-001 до AA-036 и с AA-038 до AA-099.

Следующие соединения обладают GI_{50} SRB менее 1,0 мкМ:

AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-027, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-038, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-056, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091.

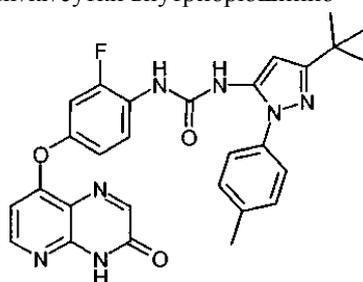
Следующие соединения обладают GI₅₀ SRB по меньшей мере 1,0 мкМ, но менее 10 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-007, AA-012, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-025, AA-026, AA-029, AA-030, AA-032, AA-036, AA-039, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-054, AA-055, AA-058, AA-068, AA-069, AA-070, AA-072, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098, AA-099.

Одно соединение, соединение AA-016, обладает GI₅₀ SRB 0,062 мкМ.

Исследование in vivo 1

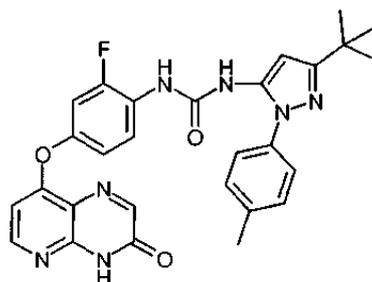
AA-018 не стандартизовано 5 мг/кг/сутки внутривнутрино



10⁷ клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. На следующий день начинали лечение исследуемым соединением. Суспензию исследуемого соединения в ДМСО:солевом растворе для инъекций 1:19 (об:об) инъецировали внутривнутрино в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно в количестве 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 1.

Исследование in vivo 2

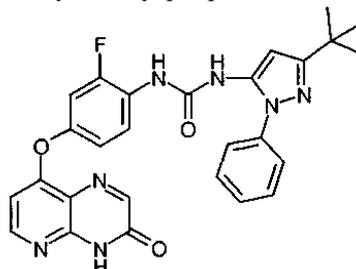
AA-018 не стандартизовано 10 мг/кг/сутки внутривнутрино



10⁷ клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. На следующий день начинали лечение исследуемым соединением. Суспензию исследуемого соединения в ДМСО:солевом растворе для инъекций 1:19 (об:об) инъецировали внутривнутрино в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно в количестве 18 доз. Затем животные были под наблюдением по окончании лечения. Полученные результаты показаны на фиг. 2.

Исследование in vivo 3

AA-019 не стандартизовано 5 мг/кг/сутки внутривнутрино

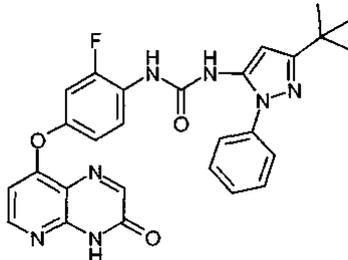


10⁷ клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. На следующий день начинали лечение исследуемым со-

единением. Суспензию исследуемого соединения в ДМСО:солевом растворе для инъекций 1:19 (об:об) инъецировали внутривентриально в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно в количестве 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 3.

Исследование in vivo 4

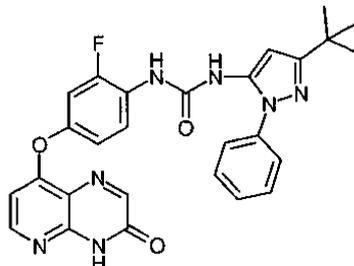
AA-019 не стандартизовано 10 мг/кг/сутки внутривентриально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. На следующий день начинали лечение исследуемым соединением. Суспензию исследуемого соединения в ДМСО:солевом растворе для инъекций 1:19 (об:об) инъецировали внутривентриально в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно в количестве 18 доз. Затем животные были под наблюдением по окончании лечения. Полученные результаты показаны на фиг. 4.

Исследование in vivo 5

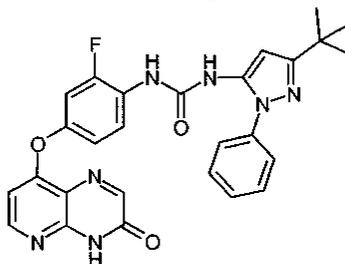
AA-019 не стандартизовано 15 мг/кг/сутки перорально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. На следующий день начинали лечение исследуемым соединением. Суспензию в ДМСО:воде 1:19 (об:об) вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно в количестве 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 5.

Исследование in vivo 6

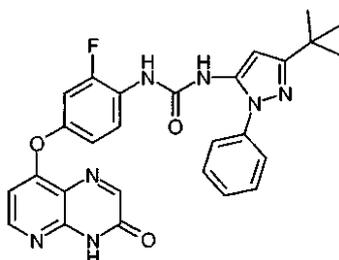
AA-019 стандартизовано 10/5 мг/кг/сутки внутривентриально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. Группы по 8 животных со средним диапазоном размеров опухолей распределяли на лечение по группам по объему опухоли. Лечение исследуемым соединением в дозе 10 мг/кг начинали на 12 день после введения клеток. Суспензию исследуемого соединения в ДМСО:солевом растворе для инъекций 1:19 (об:об) инъецировали внутривентриально в дозе 10 мл/кг массы тела. После 10 доз дозировку уменьшали до 5 мг/кг/сутки. Лечение продолжали ежедневно до общего количества 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 6.

Исследование in vivo 7

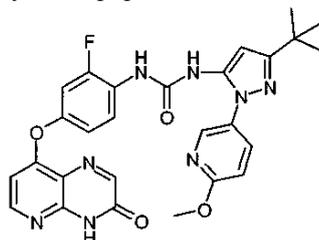
AA-019 стандартизовано 15 мг/кг/сутки перорально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. Группы по 8 животных со средним диапазоном размеров опухолей распределяли на лечение по группам по объему опухоли. Лечение исследуемым соединением в дозе 10 мг/кг начинали на 12 день после введения клеток. Суспензию в ДМСО:воде 1:19 (об:об) вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно до общего количества 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 7.

Исследование in vivo 8

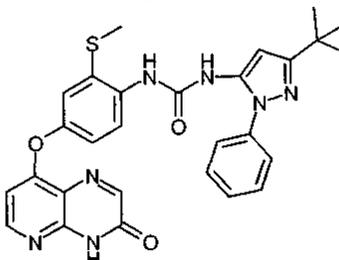
AA-062 стандартизовано 50 мг/кг/сутки перорально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. Группы по 8 животных со средним диапазоном размеров опухолей распределяли на лечение по группам по объему опухоли. Лечение исследуемым соединением в дозе 10 мг/кг начинали на 13 день после введения клеток. Суспензию в ДМСО:воде 1:19 (об:об) вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно до общего количества 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 8.

Исследование in vivo 9

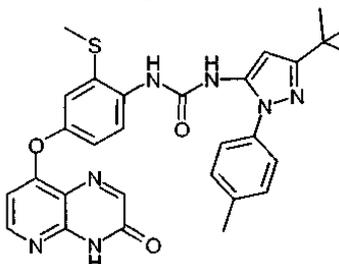
AA-067 стандартизовано 10 мг/кг/сутки перорально



10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. Группы по 8 животных со средним диапазоном размеров опухолей распределяли на лечение по объему опухоли. Лечение исследуемым соединением в дозе 10 мг/кг начинали на 14 день после введения клеток. Суспензию в ДМСО:воде 1:19 (об:об) вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно до общего количества 24 дозы. Полученные результаты показаны на фиг. 9.

Исследование in vivo 10

AA-017 стандартизовано 20 мг/кг/сутки перорально



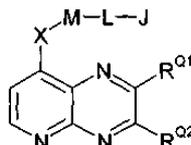
10^7 клеток меланомы человека A375M инокулировали подкожно в 0,2 мл суспензии в правый бок самкам безтимусных мышей Crl:CD1-Foxn1nu. Группы по 8 животных со средним диапазоном размеров опухолей распределяли на лечение по объему опухоли. Лечение исследуемым соединением в дозе 10

мг/кг начинали на 14 день после введения клеток. Суспензию в ДМСО:воде 1:19 (об:об) вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг массы тела. Лечение продолжали ежедневно до общего количества 24 дозы (представлены данные за первые 16 дней). Полученные результаты показаны на фиг. 10.

Выше описаны принципы, предпочтительные варианты реализации и методы работы согласно настоящему изобретению. Однако не следует считать, что настоящее изобретение ограничено конкретными рассмотренными вариантами реализации. Напротив, приведенные выше варианты реализации следует рассматривать лишь в качестве иллюстративных, но не ограничивающих, при этом следует понимать, что в указанные варианты реализации специалистом в данной области техники могут быть внесены изменения, не выходя за рамки настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений следующей формулы и его фармацевтически приемлемых солей:



где $-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ или $-NR^{RA}R^{RB}$;

где каждый $-R^1$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый $-R^{1X}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный от одной до трех группами, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

$-NR^{RA}R^{RB}$, если присутствует, независимо представляет собой пиперидино, пиперазино или морфолино и возможно замещен одной группой, представляющей собой C_{1-4} алкил;

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ или $-NR^{RC}R^{RD}$;

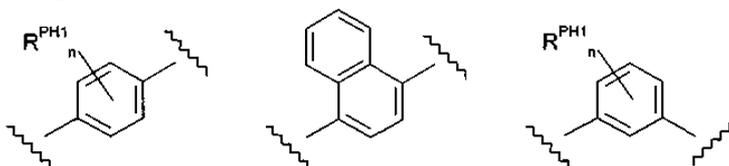
где каждый $-R^2$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый $-R^{2X}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный от одной до трех группами, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

$-NR^{RC}R^{RD}$, если присутствует, независимо представляет собой пиперидино, пиперазино или морфолино и возможно замещен одной группой, представляющей собой C_{1-4} алкил;

$-X$ независимо представляет собой $-O-$;

$-M$ независимо выбран из

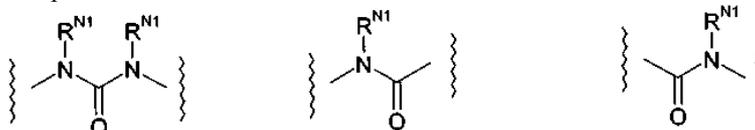


где каждый n независимо равен 0 или 1;

каждый R^{PH1} независимо представляет собой $-F$ или $-SR^3$;

где каждый $-R^3$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил;

$-L$ независимо выбран из



где каждый $-R^{N1}$ независимо представляет собой $-H$;

$-J$ независимо представляет собой фенил, пиразолил или пиридил и возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-Ph$, где каждый $-R^4$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил и каждый $-Ph$ обозначает фенил, возможно замещенный одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$, где каждый $-R^5$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N -метилпиперазино;

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N -метилпиперазино.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N -метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино; или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что или

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино, или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что или

$-R^{Q1}$ представляет собой $-Me$ или $-NH_2$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$; или

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-Me$ или $-NH_2$.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-H$.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$-R^{Q1}$ представляет собой $-H$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$-R^{Q1}$ представляет собой $-OH$ и

$-R^{Q2}$ представляет собой $-OH$.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что или

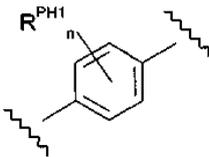
$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино; или

$-R^{Q1}$ независимо представляет собой $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино и

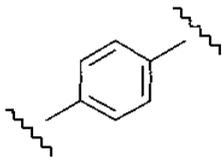
$-R^{Q2}$ независимо представляет собой $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфолино, пиперазино или N-метилпиперазино.

10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что $-M$ - независимо представляет собой

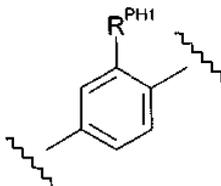


и каждый $-R^{PH1}$ независимо представляет собой $-F$ или $-SR^3$; где каждый $-R^3$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

11. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что $-M$ - независимо представляет собой



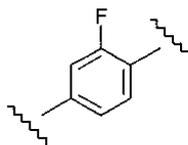
12. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что $-M$ - независимо представляет собой



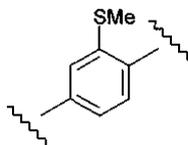
и каждый $-R^{PH1}$ независимо представляет собой $-F$ или $-SR^3$; где каждый $-R^3$ независимо представ-

ляет собой C_{1-4} алкил.

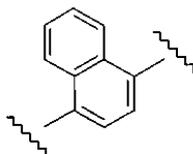
13. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что -M- независимо представляет собой



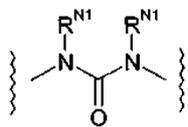
14. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что -M- независимо представляет собой



15. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что -M- независимо представляет собой



16. Соединение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что -L- независимо представляет собой



где каждый $-R^{N1}$ независимо представляет собой -H.

17. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой фенил и является возможно замещенным.

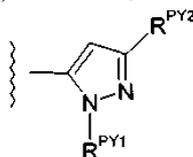
18. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой пиразолил и является возможно замещенным.

19. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой 1H-пиразол-5-ил и является возможно замещенным.

20. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой пиридил и является возможно замещенным.

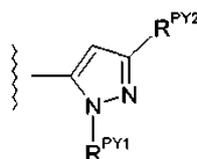
21. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой пирид-3-ил и является возможно замещенным.

22. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой



где $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил или пиридил и возможно содержит один заместитель, выбранный из -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$; и $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-R^4$.

23. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что -J независимо представляет собой



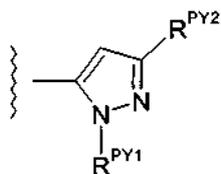
где $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и возможно содержит один заместитель, выбранный из -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, $-CF_3$ и $-OCF_3$; и $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-R^4$.

24. Соединение по п.23, отличающееся тем, что $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и возможно содержит один заместитель, выбранный из -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH и $-OR^5$, где $-R^5$ представляет собой -Me.

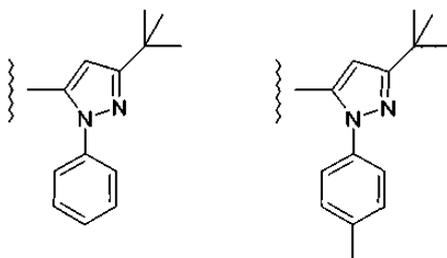
25. Соединение по п.23, отличающееся тем, что $-R^{PY1}$ независимо представляет собой фенил и возможно содержит один заместитель, выбранный из $-R^5$, где $-R^5$ представляет собой -Me.

26. Соединение по любому из пп.22-25, отличающееся тем, что $-R^{PY2}$ независимо представляет собой $-tBu$.

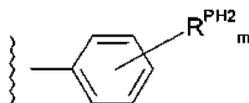
27. Соединение по любому из пп.22-26, отличающееся тем, что $-J$ независимо представляет собой



28. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что $-J$ независимо выбран из



29. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что $-J$ независимо представляет собой

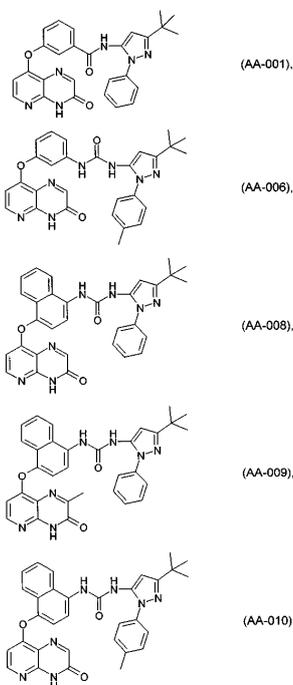


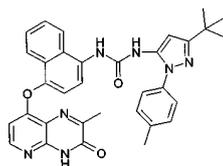
где m независимо равно 0, 1 или 2;

каждый $-R^{PH2}$ независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$ или $-OCF_3$, где каждый $-R^4$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

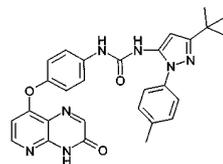
30. Соединение по п.29, отличающееся тем, что каждый $-R^{PH2}$, если он присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-tBu$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

31. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений, а также их фармацевтически приемлемых солей:

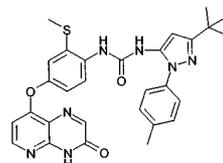




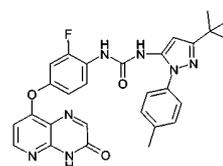
(AA-011),



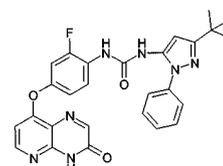
(AA-016),



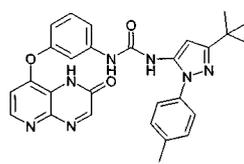
(AA-017),



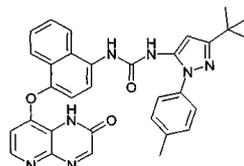
(AA-018),



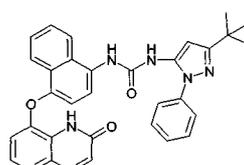
(AA-019),



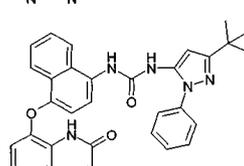
(AA-031),



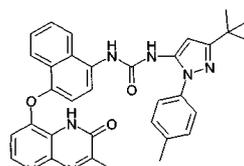
(AA-033),



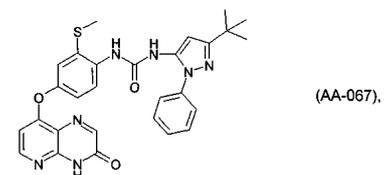
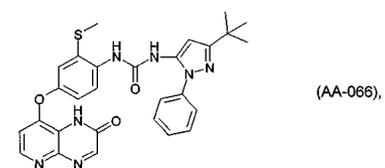
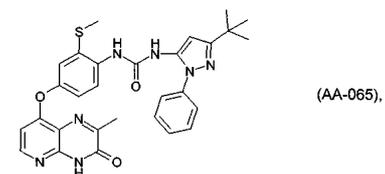
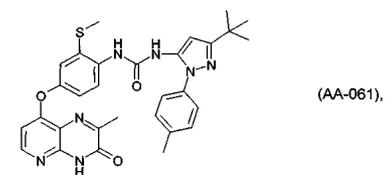
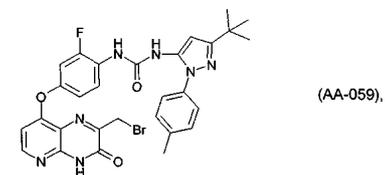
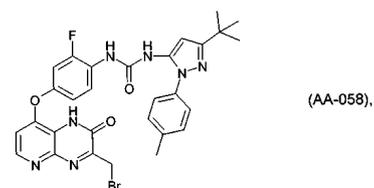
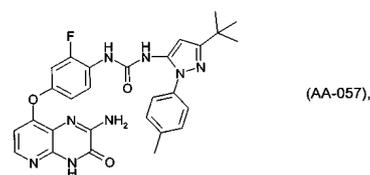
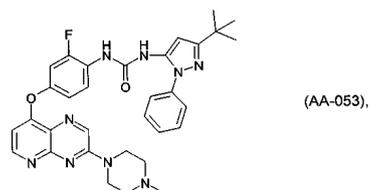
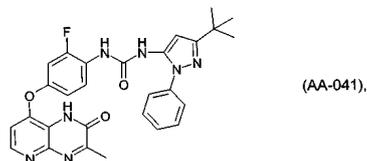
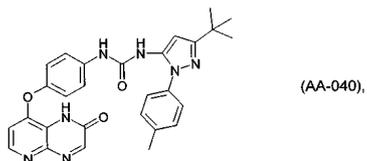
(AA-034),

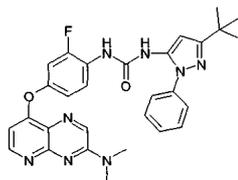


(AA-035),

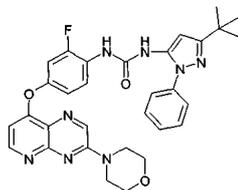


(AA-036),

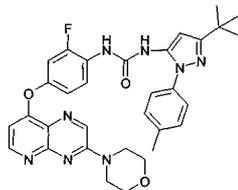




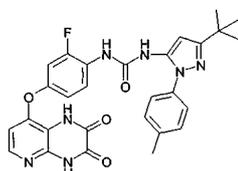
(AA-070),



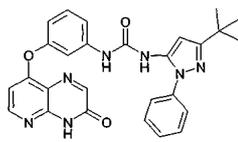
(AA-071),



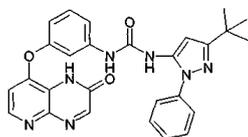
(AA-073),



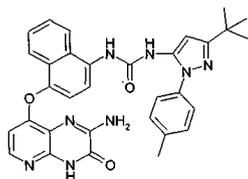
(AA-074),



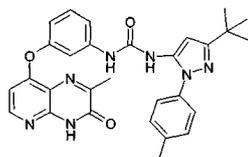
(AA-075),



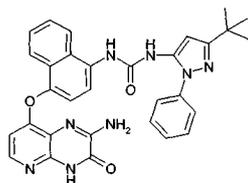
(AA-076),



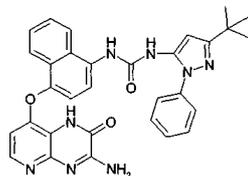
(AA-077),



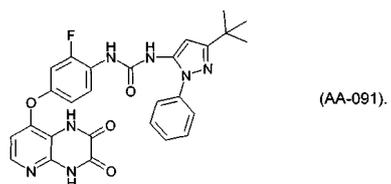
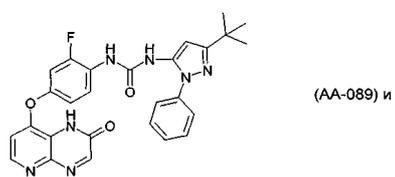
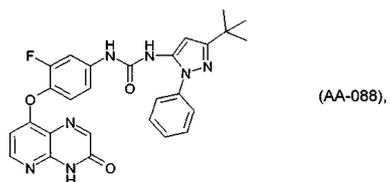
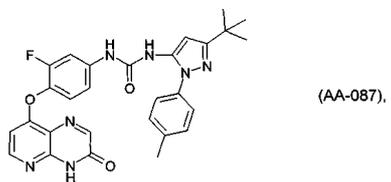
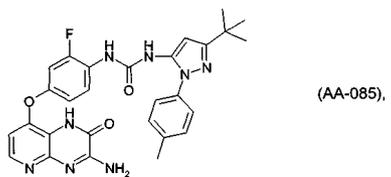
(AA-078),



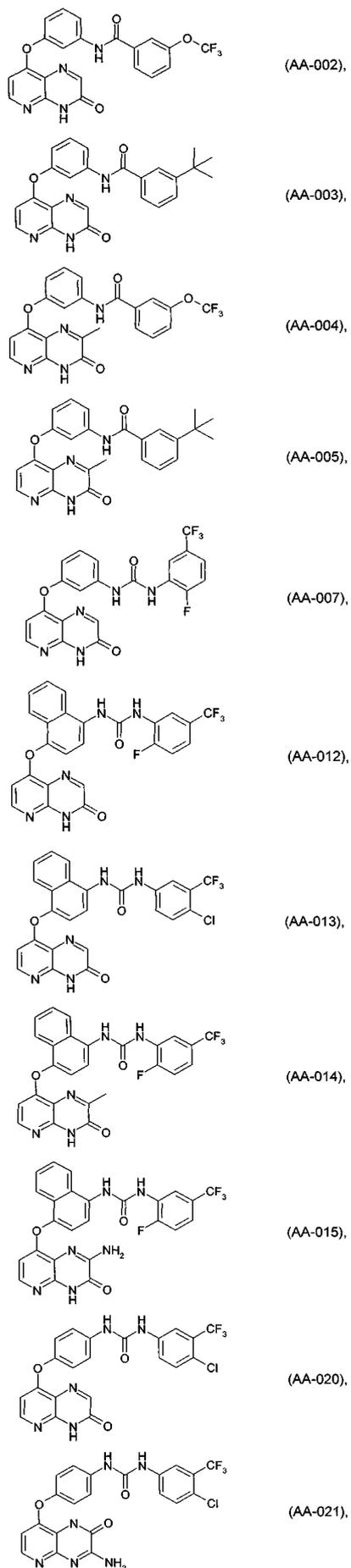
(AA-080),

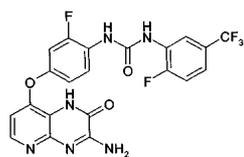


(AA-081),

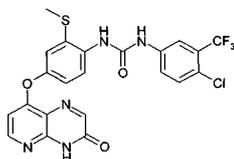


32. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений, а также их фармацевтически приемлемых солей:

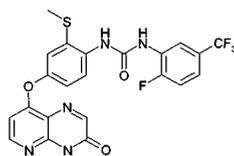




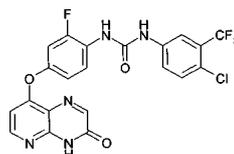
(AA-022),



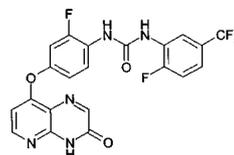
(AA-023),



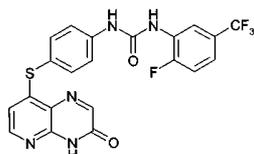
(AA-024),



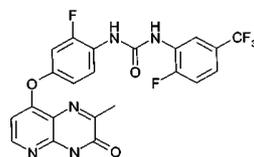
(AA-025),



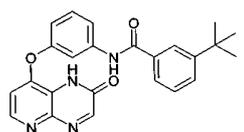
(AA-026),



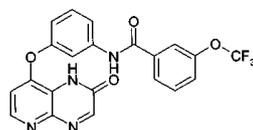
(AA-027),



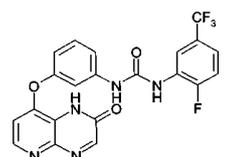
(AA-028),



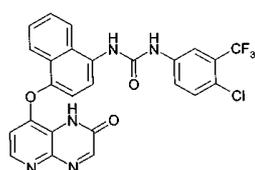
(AA-029),



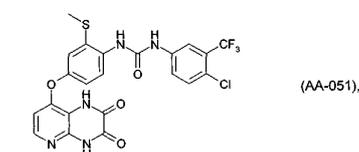
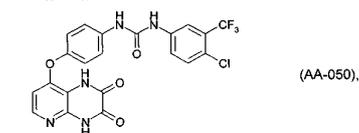
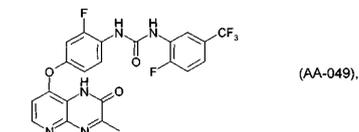
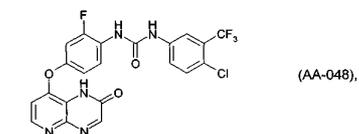
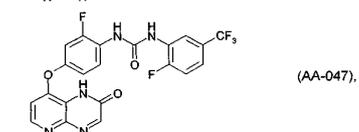
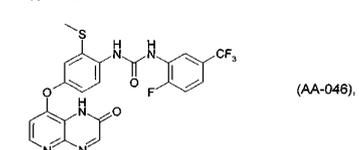
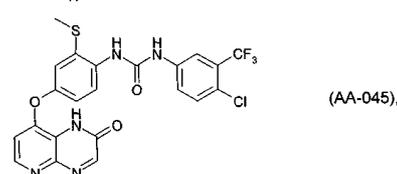
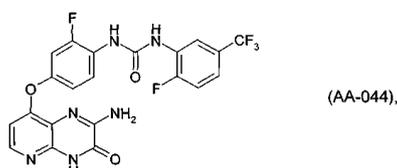
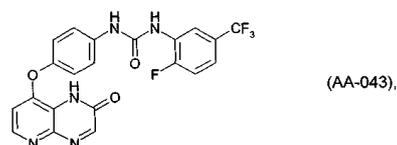
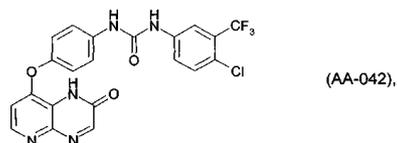
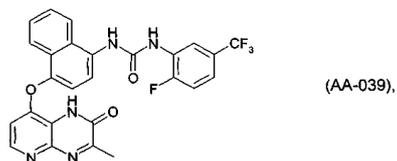
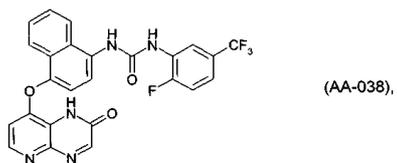
(AA-030),

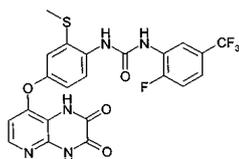


(AA-032),

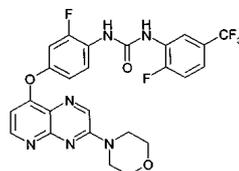


(AA-037),

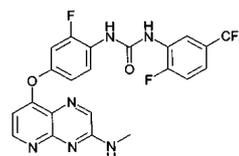




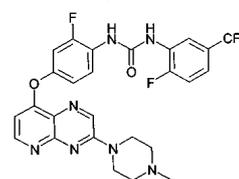
(AA-052),



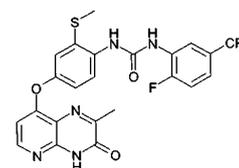
(AA-054),



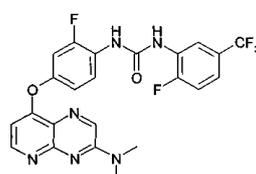
(AA-055),



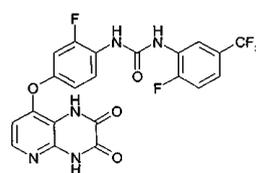
(AA-056),



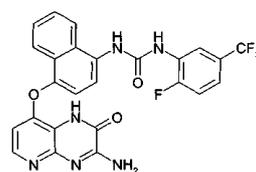
(AA-060),



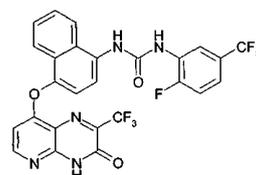
(AA-068),



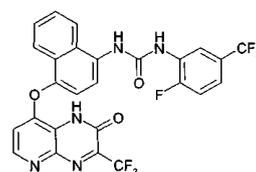
(AA-072),



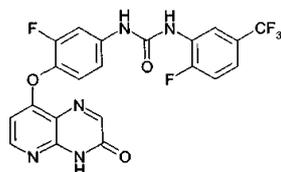
(AA-079),



(AA-082),

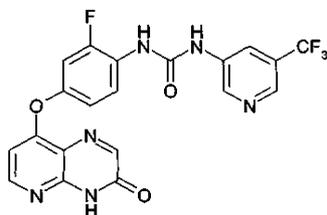


(AA-083) и



(AA-086).

33. Соединение по п.1, представляющее собой следующее соединение или его фармацевтически приемлемую соль:



(AA-069).

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-33 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

35. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания соединения по любому из пп.1-33 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

36. Применение соединения по любому из пп.1-33 для лечения человека или животного.

37. Применение соединения по любому из пп.1-33 для лечения пролиферативного нарушения.

38. Применение по п.37, отличающееся тем, что указанное пролиферативное нарушение представляет собой рак.

39. Применение по п.38, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой меланому или колоректальный рак.

40. Применение соединения по любому из пп.1-33 для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного нарушения.

41. Применение по п.40, отличающееся тем, что указанное пролиферативное нарушение представляет собой рак.

42. Применение по п.41, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой меланому или колоректальный рак.

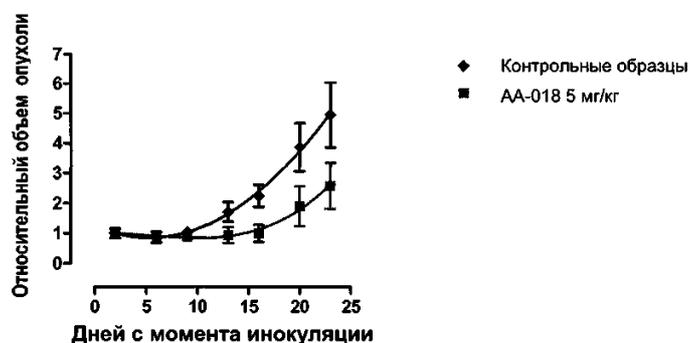
43. Способ лечения пролиферативного нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-33.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанное пролиферативное нарушение представляет собой рак.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой меланому или колоректальный рак.

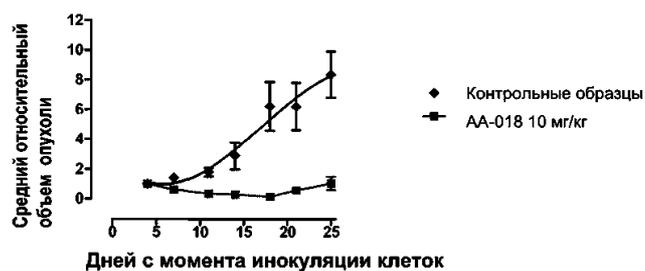
46. Способ ингибирования пролиферации клеток, ингибирования развития клеточного цикла, стимуляции апоптоза или осуществления комбинации одного или нескольких из указанных воздействий, *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-33.

A375M Не стандартизовано, внутривенно



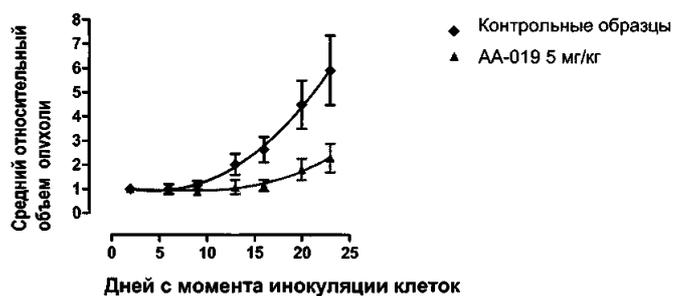
Фиг. 1

A375M Не стандартизовано, внутривбрюшинно



Фиг. 2

A375M Не стандартизовано, внутривбрюшинно



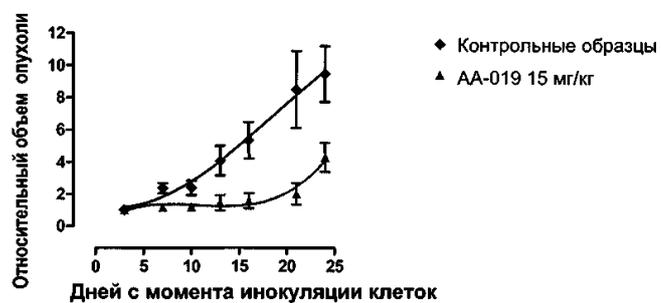
Фиг. 3

A375M Не стандартизовано, внутривбрюшинно



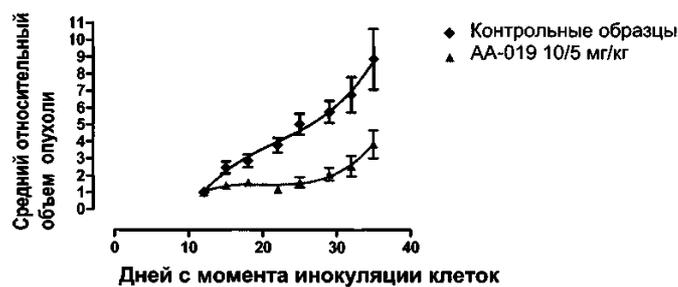
Фиг. 4

A375M Не стандартизовано, перорально



Фиг. 5

A375M Стандартизовано, внутрибрюшинно



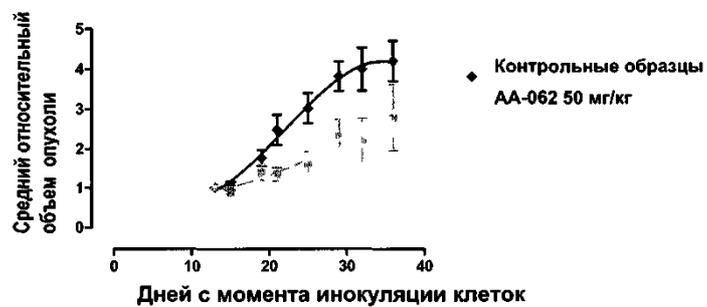
Фиг. 6

A375M Стандартизовано, перорально



Фиг. 7

A375M Стандартизовано, перорально

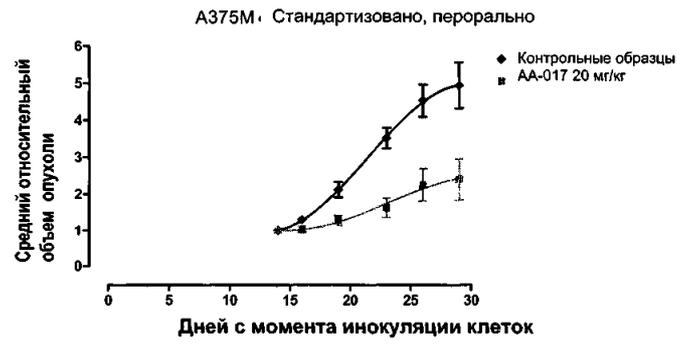


Фиг. 8

A375M Стандартизовано, перорально



Фиг. 9



Фиг. 10

