



(19) **UA** (11) **82 846** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200501515, 18.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 26.05.2008

(30) Приоритет: 19.07.2002 US 60/397,256
13.02.2003 US 60/447,213

(46) Дата публикации: 26.05.2008_{A61K} 31/53

20060101CFI20070115RMUA	A61K	31/5377
20060101ALI20070115RMUA	A61K	31/541
20060101CLI20070115RMUA	A61K	31/662
20060101CLI20070115RMUA	A61K	45/00
20060101CLI20070115RMUA	A61K	45/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	1/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	1/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	3/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	3/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	7/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	9/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/08
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	11/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	11/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/08
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/12
20060101ALI20070115RMUA	A61P	15/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	17/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	17/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	17/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	19/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	19/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	19/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	21/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	25/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/28
20060101ALI20070115RMUA	A61P	27/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	27/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	29/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	31/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/12
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/18
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/22
20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	35/02

(72) Изобретатель:

Бхайд Раджиив, US,
Кай Жен-Вей, US,
Киан Лиганг, US,
Барбоса Стефания, US,
Ломбардо Луис, US,
Робл Джеффри, US

(73) Патентовладелец:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ КОМПАНИ, US

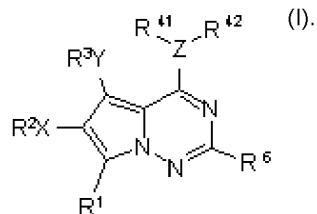
20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	37/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	43/00
20060101CLI20070115RMUA	C07D	487/04
20060101ALI20070115RMUA	C07F	9/6561
20060101ALI20070115RMUA		

(86) Заявка PCT:
PCT/US2003/022826, 20030718

(54) ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Описаны соединения по формуле (I) и их фармацевтически приемлемые соли



Соединения по формуле (I) ингибируют тирозинкиназную активность рецепторов факторов роста, таких как VEGFR-2 и FGFR-1, что делает их

пригодными для применения в качестве противораковых средств. Соединения по формуле (I) могут применяться также для лечения других заболеваний, связанных с путями сигнальной трансдукции, которые проходят через рецепторы факторов роста.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **82 846** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE
STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: **a200501515**, **18.07.2003**

(24) Effective date for property rights: **26.05.2008**

(30) Priority: **19.07.2002 US 60/397,256**
13.02.2003 US 60/447,213

(46) Publication date: **26.05.2008**_{A61K} 31/53

20060101CFI20070115RMUA	A61K	31/5377
20060101ALI20070115RMUA	A61K	31/541
20060101CLI20070115RMUA	A61K	31/662
20060101CLI20070115RMUA	A61K	45/00
20060101CLI20070115RMUA	A61K	45/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	1/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	1/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	3/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	3/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	7/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	9/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/08
20060101ALI20070115RMUA	A61P	9/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	11/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	11/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/08
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	13/12
20060101ALI20070115RMUA	A61P	15/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	17/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	17/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	17/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	19/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	19/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	19/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	21/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	25/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	25/28
20060101ALI20070115RMUA	A61P	27/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	27/16
20060101ALI20070115RMUA	A61P	29/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	31/10
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/12
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/18
20060101ALI20070115RMUA	A61P	31/22
20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	35/02

(72) Inventor:

Bhide Rajeev, US,
Cai Zhen-Wei, US,
Qian Ligang, US,
Barbosa Stephanie, US,
Lombardo Louis, US,
Robl Jeffrey, US

(73) Proprietor:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, US

U A 8 2 8 4 6 C 2

U A 8 2 8 4 6 C 2

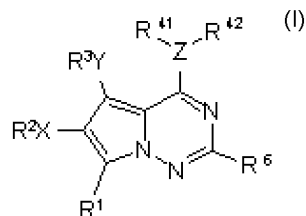
20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	37/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	43/00
20060101CLI20070115RMUA	C07D	487/04
20060101ALI20070115RMUA	C07F	9/6561
20060101ALI20070115RMUA		

(86) PCT application:
PCT/US2003/022826, 20030718

(54) INHIBITORS OF KINASES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON (VARIANTS) AND METHOD FOR TREATMENT OF DISEASES (VARIANTS)

(57) Abstract:

The present invention provides compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The formula (I) compounds inhibit the tyrosine kinase activity of growth factor receptors such as VEGFR-2 and FGFR-1, thereby making them useful as anti-cancer agents. The formula (I) compounds are also useful for the treatment of other diseases associated with signal transduction pathways operating through growth factor receptors.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 10, 26.05.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **82 846** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200501515, 18.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 26.05.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 19.07.2002 US 60/397,256
13.02.2003 US 60/447,213

(46) Публікація відомостей про видачу патенту

(деклараційного патенту): 26.05.2008 A61K 31/53
20060101CFI20070115RMUA A61K 31/5377
20060101ALI20070115RMUA A61K 31/541
20060101CLI20070115RMUA A61K 31/662
20060101CLI20070115RMUA A61K 45/00
20060101CLI20070115RMUA A61K 45/06
20060101ALI20070115RMUA A61P 1/04
20060101ALI20070115RMUA A61P 1/16
20060101ALI20070115RMUA A61P 3/04
20060101ALI20070115RMUA A61P 3/10
20060101ALI20070115RMUA A61P 7/06
20060101ALI20070115RMUA A61P 9/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 9/06
20060101ALI20070115RMUA A61P 9/08
20060101ALI20070115RMUA A61P 9/10
20060101ALI20070115RMUA A61P 11/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 11/06
20060101ALI20070115RMUA A61P 13/08
20060101ALI20070115RMUA A61P 13/10
20060101ALI20070115RMUA A61P 13/12
20060101ALI20070115RMUA A61P 15/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 17/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 17/02
20060101ALI20070115RMUA A61P 17/06
20060101ALI20070115RMUA A61P 19/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 19/02
20060101ALI20070115RMUA A61P 19/10
20060101ALI20070115RMUA A61P 21/04
20060101ALI20070115RMUA A61P 25/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 25/02
20060101ALI20070115RMUA A61P 25/16
20060101ALI20070115RMUA A61P 25/28
20060101ALI20070115RMUA A61P 27/02
20060101ALI20070115RMUA A61P 27/16
20060101ALI20070115RMUA A61P 29/00
20060101CLI20070115RMUA A61P 31/10
20060101ALI20070115RMUA A61P 31/12
20060101ALI20070115RMUA A61P 31/18
20060101ALI20070115RMUA A61P 31/22

(72) Винахідник(и):

Бхайд Раджіів, US,
Каі Жен-Вей, US,
Кіан Ліганг, US,
Барбоса Стефанія, US,
Ломбардо Луїс, US,
Робл Джеффрі, US

(73) Власник(и):

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US

20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	35/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	35/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/00
20060101CLI20070115RMUA	A61P	37/02
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/04
20060101ALI20070115RMUA	A61P	37/06
20060101ALI20070115RMUA	A61P	43/00
20060101CLI20070115RMUA	C07D	487/04
20060101ALI20070115RMUA	C07F	9/6561
20060101ALI20070115RMUA		

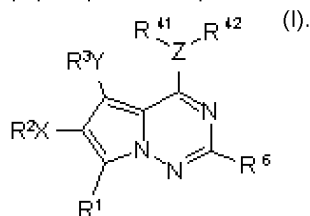
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:

PCT/US2003/022826, 20030718

(54) ІНГІБІТОРИ КІНАЗ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Описані сполуки за формулою (I) та їх фармацевтично прийнятні солі



Сполуки за формулою (I) інгібують тирозинкіназну активність рецепторів факторів росту, таких як VEGFR-2 і FGFR-1, що робить їх придатними для застосування як протиракових засобів. Сполуки за формулою (I) можуть застосовуватися також для лікування інших захворювань, пов'язаних зі шляхами сигнальної трансдукції, що проходять через рецептори факторів росту.

Опис винаходу

Даний винахід стосується сполук, що інгібують тирозинкіназну активність таких рецепторів факторів росту, як VEGFR-2 і FGFR-1, що робить їх придатними для застосування як засобів проти раку. Дані сполуки можуть використовуватися також для лікування неракових захворювань, пов'язаних зі шляхами сигнальної трансдукції, функціонування яких проходить через фактори росту і рецептори антиангіогенезу, такі як VEGFR-2.

Нормальний розвиток кровоносних судин (ангіогенез) відіграє важливу роль у процесах ембріонального розвитку, загоювання ран, ожиріння, деяких компонентів жіночої репродуктивної функції, тощо. Небажаний або патологічний ангіогенез пов'язується з такими хворобами, як діабетична ретинопатія, псоріаз, ревматоїдний артрит, атерома, саркома Капоши і гемангіома, астма, рак і метастатичний стан [Fan et al., 1995, *Trend Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31]. Вважається, що як у нормальних, так і в патологічних фізіологічних процесах проникність судин, а отже й її змінення, відіграють досить важливу роль [Cullinan-Bove et al., 1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Senger et al., 1993 *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303- 324]. Рецепторні тирозинкінази (RTK) є важливими елементами передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Ці трансмембранні молекули звичайно складаються із зовнішньоклітинного ліганд-зв'язуючого домену і зв'язаного з ним через сегмент у плазматичній мембрані внутрішньоклітинного домену тирозинкінази. Зв'язування ліганду з рецептором має результатом стимулювання рецептор-асоційованої тирозинкіназної активності, що приводить до фосфорилування тирозинових залишків як у рецепторі, так і в інших внутрішньоклітинних білках, викликаючи низку клітинних відповідей. На сьогоднішній день ідентифіковано, принаймні, дев'ятнадцять різних субродин RTK, визначених за гомологією амінокислотних послідовностей. Одна з цих субродин на сьогодні складається із видоподібного тирозинкіназного рецептора Flt або Fltl (VEGFR-1), рецептора з доменом інсерції кінази KDR (відомого також під назвами Flk-1 і VEGFR-2) та іншого видоподібного тирозинкіназного рецептора Flt4 (VEGFR-3). Було показано, що два з цих споріднених RTK-рецепторів, а саме Flt і KDR, зв'язують судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) з високою афінністю [De Vries et al., 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192, 187: 1579-1586]. Приєднування VEGF до цих рецепторів, експресованих в гетерологічних клітинах, було пов'язане зі змінами стану фосфорилування тирозину клітинних білків і притоками кальцію. VEGF-фактор був визначений разом з кислотним і основним факторами росту фібробластів (aFGF і bFGF) як такий, що має *in vitro* стимуляторну активність щодо росту ендотеліальних клітин. Було відзначено, що aFGF- і bFGF-фактори зв'язуються з тирозинкіназним рецептором під назвою FGFR-1 і активують його. Через обмежену експресію його рецепторів активність VEGF-фактора росту, на противагу активності FGF-факторів росту, є порівняно специфічною щодо ендотеліальних клітин. Отримані останнім часом дані свідчать про те, що VEGF-фактор є важливим стимулятором як нормального, так і патологічного ангіогенезу [Jakeman et al., 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch et al., 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155], а також судинної проникності [Connolly et al., 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024].

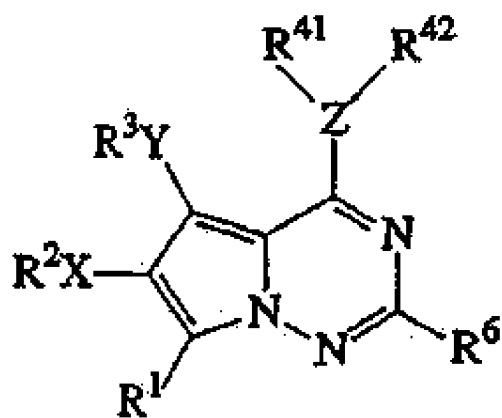
У дорослих ендотеліальні клітини мають низький показник проліферації, за винятком випадків реконструкції тканин, як-от загоювання ран і жіночий репродуктивний цикл, а також ліпогенезу. Проте, в таких патологічних станах, як рак, природжені судинні хвороби, ендометріоз, псоріаз, артрит, ретинопатія й атеросклероз, ендотеліальні клітини активно розмножуються та організуються в судини. Після подразливого впливу з боку факторів росту, таких, як VEGF і bFGF, ендотеліальні клітини повертаються в клітинний цикл, розмножуються, мігрують і організуються в тримірну клітинну сітку. У даний час існує поширена думка, що здатність пухлин розростатися і метастазувати залежить від утворення цієї судинної сітки.

У результаті зв'язування VEGF або bFGF з їхнім відповідним рецептором відбувається димеризація, аутофосфорилування на тирозинових залишках і ферментативна активація. Ці фосфотирозинові залишки служать сайтами "причалування" для специфічних сигнальних молекул "справа", а результатом ферментативної активації є активація ендотеліальних клітин. Розірвання цих шляхів повинно інгібувати активацію ендотеліальних клітин. Розірвання шляху FGFR-1 повинно також впливати на проліферацію пухлинних клітин, оскільки ця кіназа, окрім проліферації ендотеліальних клітин, активується в багатьох типах пухлин. І нарешті, результати нещодавніх досліджень вказують також на те, що розірвання VEGF-шляху передачі сигналу інгібує міграцію ендотеліальних клітин, критичний процес в утворенні судинної сітки.

Надэкспресія та активація VEGFR-2 і FGFR-1 у зв'язаній з пухлиною судинній системі засвідчили важливість ролі цих молекул в ангіогенезі пухлин. Ангіогенез і наступний за ним ріст пухлин інгібуються антитілами проти VEGF-ліганду і VEGF-рецепторів та зрізаними (що не містять трансмембранної послідовності і цитоплазматичного кіназного домену) розчинними VEGFR-2 рецепторами. Уведені у VEGFR-2 або у FGFR-1 домінантні мутації, що призводять до втрати ферментативної активності, інгібують ріст пухлин *in vivo*. Антисмислове кон'югування ліків з антитілами для спрямованого постачання препарату до цих рецепторів або споріднених з ними лігандів також інгібує ангіогенез і ріст пухлин. Нещодавні результати досліджень частково висвітлили існування тимчасових потреб у цих рецепторах у процесі росту пухлини. Цілком імовірно, що VEGF-шлях передачі сигналів є критичним на ранній стадії росту пухлини, у той час як bFGF-шлях є більш важливим пізніше, коли відбувається поширення пухлини.

Докладний опис винаходу

Згідно з даним винаходом сполуки за формулою I



(I)

їх енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати інгібують тирозинкіназну активність таких рецепторів факторів росту, як VEGFR-2. Символи, що використовуються у вищенаведеній формулі I і в тексті даного опису, мають такі значення:

Z вибирають із сукупності, що складається із O, S, N, OH і Cl за умови, що коли Z означає O або S, тоді R^{41} є відсутнім, коли Z означає OH або Cl, тоді відсутніми є як R^{41} , так і R^{42} , а коли Z означає N, тоді R^{41} означає H;

X і Y незалежно один від одного вибирають із сукупності, що складається із O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, галоїду, нітро і ціано, або X чи Y є відсутніми;

R¹ означає водень CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, галоїд, нітро або ціано;

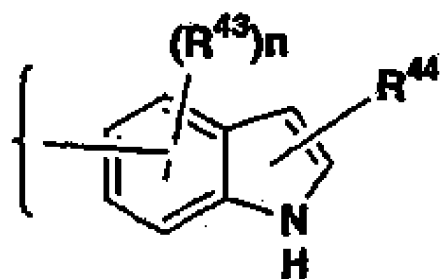
R² і R³ незалежно один від одного означають водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, гетероцикло, заміщеного гетероцикло, аралкіл, заміщений аралкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл; за умови, що коли X означає галоїд, нітро або ціано, R² є відсутнім, а коли Y означає галоїд, нітро або ціано, R³ є відсутнім;

R⁶ означає H, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, NR⁷R⁸, OR⁹ або галоїд;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹ і R⁴⁰ незалежно один від одного вибирають із сукупності, що складається із водню, алкілу, заміщеного алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероцикло або заміщеного гетероцикло;

R²², R²³, R³³ і R³⁷ незалежно один від одного вибирають із сукупності, що складається із алкілу, заміщеного алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероцикло або заміщеного гетероцикло;

R⁴² означає



де в $(R^{43})_n$: n дорівнює 0, 1 або 2 і кожний із R^{43} незалежно один від одного вибирають із сукупності, що складається із водню, фтору, хлору і метилу; і

R⁴⁴ означає метил або водень, за додаткових умов, що:

a. R² може не бути воднем, якщо X означає SO, SO₂, NR¹³CO₂ і NR¹⁴SO₂; і

b. R³ може не бути воднем, якщо Y означає SO, SO₂, NR¹³CO₂ і NR¹⁴SO₂.

У кращому варіанті здійснення винаходу R¹ означає водень або метил, R⁶ означає водень, R³ означає нижчий алкіл, а Z означає кисень або азот.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу R¹ означає водень, R³ означає нижчий алкіл, Y є

відсутнім, Х означає кисень або азот, R⁴³ означає фтор або водень, а R⁴⁴ означає водень або метил.

У ще одному кращому варіанті здійснення винаходу Х означає кисень, R² означає заміщений алкіл, а R⁴³ означає фтор.

5 До числа кращих сполук за даним винаходом входять:

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ол,

1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол

[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-(аміносультоніл)амінобутан-2-ол,

N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-2-гідроксипропіл}ме

10 тансультонамід,

(2S)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол,

(2R)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол,

(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол [2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол,

15 (2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2

-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2-ол,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]фтанол,

N-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}метансультонамід,

20 (2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансультонілб

утан-2-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансультонілб

утан-2-ол,

5-Метил-4-(2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

25 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-піперидин-4-ілетокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піридин-4-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

{1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілоксиметил]-3-метансультоніл

пропіл}диметиламін,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламін,

30 {2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетил}метиламін,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(морфолін-2-ілметокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетиловий

естер [(1R),2S]-2-диметиламінопропіонової кислоти,

[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетиловий

35 естер [(1R),2S]-2-аміно-4-метилпентанової кислоти,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиловий естер

[(1R),2S]-2-амінопропіонової кислоти,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-(3-метансультонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин і

N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}метансульфона

40 мід.

Більш кращими сполуками за даним винаходом є:

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ол,

(2S)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол,

(2R)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол,

45 (2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол,

(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2

-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2-ол,

50 5-Метил-4-(2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-піперидин-4-ілетокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламін,

[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетиловий

естер [(1R),2S]-2-диметиламінопропіонової кислоти,

55 [2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетиловий

естер [(1R),2S]-2-аміно-4-метилпентанової кислоти,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиловий естер

[(1R),2S]-2-амінопропіонової кислоти,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-(3-метансультонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин і

60 N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}метансульфона

мід.

Винаходом пропонується також фармацевтична композиція, що містить сполуку за формулою I або II і фармацевтично прийнятний носій.

Винаходом пропонується також фармацевтична композиція, що містить сполуку за формулою I або II у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і протираковим або цитотоксичним засобом. У кращому варіанті здійснення винаходу зазначений протираковий або цитотоксичний засіб вибирають із сукупності, що складається

із: ліноміду; інгібіторів функції інтегрину α_3 ; ангіостатину; разоксану; тамоксифену; тореміфену; ралоксифену; дролоксифену; йодоксифену; мегестролацетату; анастрозолу; летрозолу; боразолу; ексеместану; флутаміду; нілутаміду; бікалутаміду; ципротеронацетату; гозерелінацетату; лейпроліду; фінастериду; інгібіторів метал протеази; інгібіторів функції рецептора урокіназного плазміненого активатора; антитіл факторів росту; антитіл проти рецепторів факторів росту, таких як Avastin® (бевацизумаб) і Erbitux® (цетуксимаб); інгібіторів тирозинкіназ; інгібіторів серин/треонінкіназ; метотрексату; 5-фторурацилу; пурину; аналогів аденозину; цитозинарабінозиду, доксорубіцину; дауноміцину; епірубіцину; ідарубіцину; мітоміцину-С; дактиноміцину; мітраміцину; цисплатину; карбоплатину; нітроіприту; мелфалану; хлорамбуцилу; бусульфану; циклофосфаміду; іфосфаміду; нітрозосечовин; тіотепи; вінкристину; Taxol® (паклітакселу); Taxotere® (доцетакселу); аналогів епотилону; аналогів дискодермоліду; аналогів елеутеробіну; етопозиду; теніпозиду; амсакрину; топотекану; флавопіридолів; модифікаторів біологічної відповіді та інгібіторів протеасоми, таких, як Velcade® (бортезоміб).

Винаходом пропонується також процес інгібування протеїнкіназної активності рецепторів факторів росту, котрий полягає в уведенні ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки за формулою I в кількості, потрібній для терапевтично ефективного інгібування протеїнкінази.

Крім того, винаходом передбачений процес інгібування тирозинкіназної активності, принаймні, одного рецептора фактора росту, який полягає в уведенні ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки за формулою I або формулою II. У кращому варіанті здійснення винаходу зазначений рецептор фактора росту вибирають із сукупності, що складається із VEGFR-2 і FGFR-1

І нарешті, винаходом пропонується процес лікування проліферативної хвороби, який полягає в уведенні ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки за формулою I. У кращому варіанті здійснення винаходу зазначеною проліферативною хворобою є рак.

Нижче дані визначення щодо термінології використовуваної в даному описі. Якщо не зазначено іншого, то подані тут вихідні визначення як для груп термінів, так і для окремих термінів цих груп є дійсними для цих груп та індивідуальних термінів на протязі всього тексту опису як в індивідуальному значенні, так і в значенні частини іншої групи термінів.

Термін "алкіл" означає лінійну або розгалужену незаміщену вуглеводневу групу із 1-20 вуглецевих атомів і переважно із 1-7 вуглецевих атомів. Термін "нижчий алкіл" означає незаміщену вуглеводневу групу із 1-4 вуглецевих атомів.

Термін "заміщений алкіл" означає алкільну групу, заміщену, наприклад, одним-чотирма замісниками, такими, як галоїд, гідрокси, алкокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, аралкіламіно, дизаміщені аміни, із котрих 2 амінозамісники вибирають серед алкілу, арилу або аралкілу; алканойламіно, ароїламіно, аралканойламіно, заміщений алканойламіно, заміщений ариламіно, заміщений аралканойламіно, тіол, групи алкілтію, арилтію, аралкілтію, алкілтіюно, арилтіюно, аралкілтіюно, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аралкілсульфоніл, сульфонамідо, наприклад, SO_2NH_2 , заміщений сульфонамідо, нітро, ціано, карбокси, карбаміл, наприклад, CONH_2 , заміщений карбаміл, наприклад, CONH -алкіл, CONH -арил, CONH -аралкіл або групи, в котрих два замісники на атомі азоту вибирають серед алкілу, арилу або аралкілу; алкоксикарбоніл, арил, заміщений арил, гуанідино і гетероцикл, такі як індоліл, імідазоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, піролідил, піридил, піримідил і т.п. Там, де у вищезазначеному замісник є у свою чергу заміщеним, він містить такий замісник, як алкіл, алкокси, арил або аралкіл.

Термін "галоген" або "галойд" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "арил" означає моноциклічну або біциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить 6-12 вуглецевих атомів в циклічній частині, тобто таку, як фенільна, нафтильна, біфенільна і дифенільна групи, кожна з котрих може бути заміщеною.

Термін "аралкіл" означає арильну групу, зв'язану безпосередньо через алкіл, тобто таку як бензил.

Термін "заміщений арил" означає арильну групу, заміщену, наприклад, одним-чотирма замісниками, такими, як алкіл, заміщений алкіл, галоїд, трифторметокси, трифторметил, гідрокси, алкокси, алканойл, алканойлокси, амін, алкіламін, аралкіламін, діалкіламін, алканойламін, тіол, алкілтію, уреїдо, нітро, ціано, карбокси, карбоксиалкіл, карбаміл, алкоксикарбоніл, алкілтіюно, арилтіюно, арилсульфоніламін, сульфокислота, алкілсульфоніл, сульфонамідо, арилокси і т.п. Замісник може бути у свою чергу заміщеним групами гідрокси, алкілу, алкокси, арилу, заміщеного арилу, заміщеного алкілу або аралкілу.

Термін "гетероарил" означає необов'язково заміщену ароматичну групу, наприклад, таку, що являє собою 4-7-членну моноциклічну, 7-11-членну біциклічну або 10-15-членну трициклічну систему, котра включає у себе, принаймні, один цикл, що містить, принаймні, один гетероатом і, принаймні, один вуглецевий атом, тобто, наприклад, піридин, тетразол, індазол, індол.

Термін "алкеніл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу із 2-20 вуглецевих атомів, у кращому варіанті - із 2-15 вуглецевих атомів, і в найкращому варіанті - із 2-8 вуглецевих атомів, що має від одного до чотирьох подвійних зв'язків.

Термін "заміщений алкеніл" означає алкенільну групу, заміщену, наприклад, одним-двома замісниками, такими, як галоїд, гідрокси, алкокси, алканойл, алканойлокси, амін, алкіламін, діалкіламін, алканойламін, тіол, алкілтію, алкілтіюно, алкілсульфоніл, сульфонамідо, нітро, ціано, карбокси, карбаміл, заміщений карбаміл, гуанідино, індоліл, імідазоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, піролідил, піридил, піримідил і т.п.

Термін "алкініл" означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу із 2-20 вуглецевих атомів, у кращому варіанті - із 2-15 вуглецевих атомів, а в найкращому варіанті - із 2-8 вуглецевих атомів, що має від одного до чотирьох потрійних зв'язків.

Термін "заміщений алкініл" означає алкінільну групу, заміщену таким замісником, як галоїд, гідрокси,

алкокси, алканолі, алканоліокси, амін, алкіламін, діалкіламін, алканоліламін, тіол, алкілтіо, алкілтіоно, алкілсульфоніл, сульфонамідо, нітро, ціано, карбокси, карбаміл, заміщений карбаміл, гуанідино і гетероцикл таким, наприклад, як імідазоліл, фурил, тієніл, тiazоліл, піролідил, піридил, піримідил і т.п.

Термін "циклоалкіл" означає необов'язково заміщену насичену циклічну вуглеводневу систему, що в кращому варіанті містить 1-3 кільця і 3-7 атомів вуглецю на кільце, котрі можуть бути далі злиті з ненасиченим C_3 - C_7 карбоциклічним кільцем. Серед типових циклоалкільних груп можна назвати, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил і адамантил. До числа їх типових замісників належать одна або більше вищезазначених алкільних груп, а також одна або більше груп, зазначених вище як алкільні замісники.

Терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" і "гетероцикло" означають необов'язково заміщену, ненасичену або повністю насичену, ароматичну або неароматичну циклічну групу, яка являє собою, наприклад, 4-7-членну моноциклічну, 7-11-членну біциклічну або 10-15-членну трициклічну кільцеву систему, котра має, принаймні, один гетероатом у кільцевій системі, що містить, принаймні, один атом вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може мати 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані серед атомів азоту, атомів кисню і атомів сірки, де гетероатоми азоту і сірки можуть також необов'язково бути окисленими, а гетероатоми азоту можуть необов'язково бути кватернізованими. Гетероциклічна група може бути приєднана до будь-якого гетероатому або атому вуглецю.

До числа типових моноциклічних гетероциклічних груп належать піролідиніл, піроліділ, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксалідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тiazоліл, тiadiazоліл, тiazолідиніл, ізотiazоліл, ізотiazолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксазепініл, азепініл, 4-піперидоніл, піридил, N-оксопіридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, 1,3-діоксолан і тетрагідро-1,1-діоксотієніл, діоксаніл, ізотiazолідиніл, тієтаніл, тіїраніл, триазиніл і триазоліл і т.п.

До числа типових біциклічних гетероциклічних груп належать 2,3-дигідро-2-оксо-1 H-індоліл, бензотiazоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, хінолініл-N-оксид, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізініл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридил, фуропіридиніл (такий, як фуро[2,3-c]піридиніл, фуро[3,1-b]піридиніл або фуро[2,3-b]піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназолініл (такий, як 3,4-дигідро-4-оксохіназолініл), бензізотiazоліл, бензізоксазоліл, бензодіазиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіапіраніл, бензотриазоліл, бензіпіразоніл, дигідробензофурил, дигідробензотієніл, дигідробензотіопіраніл, дигідробензотіопіраніл сульфон, дигідробензопіраніл, індолініл, індоліл, ізохроманіл, ізоіндоліл, нафтиридиніл, фталазиніл, піпероніл, пуриніл, піридопіридил, хіназолініл, тетрагідрохінолініл, тієнофурил, тієнопіридил, тієнотієніл і т.п.

До числа типових замісників належать одна чи більше алкільних або аралкільних груп описаних вище, або одна чи більше груп, зазначених вище як алкільні замісники. До них входять також менші гетероцикли, такі, як епоксиди й азириди.

Термін "гетероатом" означає кисень, сірку й азот.

Сполуки за формулою I можуть утворювати солі, які також охоплюються об'ємом даного винаходу. Кращими серед них є фармацевтично прийнятні (тобто нетоксичні, фізіологічно прийнятні) солі, хоча використовуватися можуть також інші солі, наприклад, для виділення або очистки сполук за даним винаходом.

Сполуки за формулою I можуть утворювати солі з лужними металами, як от натрій, калій і літій, з лужноземельними металами, як от кальцій і магній, з органічними основами, такими, як дициклогексиламін, трибутиламін, піридин, та амінокислотами, такими, як аргінін, лізин і т.п. Такі солі можна отримувати за допомогою процесів, добре відомих фахівцям у даній галузі.

Сполуки за формулою I можуть утворювати солі з різноманітними органічними і неорганічними кислотами. Це можуть солі соляної, бромистоводневої, метансульфонові, сірчані, оцтової, трифтороцтової, щавлевої, яблучної, бензолсульфонові, толуолсульфонові та інших кислот (наприклад, нітрати, фосфати, борати, тартрати, цитрати, сукцинати, бензоати, аскорбати, саліцилати і т.п.). Такі солі можна отримувати за допомогою процесів, добре відомих фахівцям у даній галузі.

Крім того, можуть утворюватися цвітеріони ("внутрішні солі").

Об'ємом даного винаходу охоплюються всі стереоізомери запропонованих сполук як у сумішах, так і в чистій або практично чистій формі. Зокрема, це стосується рацемічних форм і виділених оптичних ізомерів зі специфічною активністю. Рацемічні форми можна розділяти за допомогою таких фізичних методів, як фракційна кристалізація, розділення або кристалізація діастереомерних похідних, або хіральна колоночна хроматографія. Індивідуальні оптичні ізомери можна отримувати із рацематів за допомогою звичайних методів, наприклад, утворення солі оптично активної кислоти з наступною кристалізацією.

Сполуки за формулою I можуть також мати форму проліків. Будь-яка сполука, яка здатна перетворюватися *in vivo* у біоактивний засіб (тобто сполуку за формулою I) являє собою проліки, що відповідають об'єму і суті даного винаходу.

Із літератури відомими є різноманітні форми проліків, див. наприклад:

a) Design of Prodrugs. edited by H. Bundgaard, [Elsevier, 1985] i Methods in Enzymology. Vol, 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. [Academic Press, 1985];

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

с) Н. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews. 8, 1-38 (1992);

Цілком зрозуміло, що об'ємом даного винаходу охоплюються також сольвати (наприклад, гідрати) сполук за формулою I. Процеси сольватації, як правило, є добре відомими фахівцям у даній галузі.

Застосування і корисність

Даний винахід базується на виявленні того факту, що певні піролтриазини є інгібіторами протеїнкіназ. Зокрема, ці сполуки інгібують дію VEGF, тобто володіють властивістю, корисною при лікуванні таких хворих станів, пов'язаних з ангіогенезом і/або з підвищеною судинною проникністю, як рак. У зв'язку з цим, даний винахід стосується також фармацевтичної композиції сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату і фармацевтично прийнятного носію для лікування гіперпроліферативного розладу у ссавця. Зокрема, очікується, що зазначена фармацевтична композиція здатна інгібувати ріст таких первинних і рецидивних твердих пухлин, які є пов'язаними з VEGF. Це особливо стосується таких пухлин, ріст і поширення яких значною мірою залежить від VEGF, тобто, наприклад, раку сечового міхура, сквамозних клітин, голови, колоректального раку, езофагеального раку, гінекологічного раку (наприклад, раку яєчника), підшлункової залози, молочної залози, простати, легень, вульви, шкіри, мозку, сечостатевого тракту, лімфатичної системи (наприклад, щитовидної залози), шлунку і гортані. В іншому варіанті здійснення винаходу запропоновані сполуки можуть застосовуватися для лікування неракових розладів, таких, як діабет, діабетична ретинопатія, псоріаз, ревматоїдний артрит, ожиріння, саркома Капоши, гемангіома, гостра і хронічна нефропатія (включаючи проліферативний гломерулонефрит і зумовлену діабетом хворобу нирок), атерома, артеріальний рестеноз, аутоімунні хвороби, гострі запалення й очні хвороби з проліферацією судин сітківки, діабетична ретинопатія, ретинопатія недоношеності і виродження жовтої плями. Даний винахід також стосується процесів запобігання бластоцитній імплантації у ссавця, лікування атеросклерозу, екземи, склеродермії, гемангіоми. Сполуки за даним винаходом володіють доброю активністю проти VEGF-рецепторної тирозинкінази і при цьому демонструють певну активність проти інших тирозинкіназ.

Так, згідно з одним із аспектів даного винаходу передбачено використання сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для застосування його у створенні антиангіогенного ефекту і/або ефекту зниження судинної проникності у ссавця, наприклад, у людини.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу пропонується процес створення антиангіогенного ефекту і/або ефекту зниження судинної проникності у ссавця, наприклад, у людини, що потребує такого лікування, який полягає в введенні зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки за формулою I або її фармацевтично прийнятної солі згідно з поданим вище визначенням.

Сполуки за даним винаходом також інгібують інші рецепторні тирозинкінази, включаючи HER1 і HER2, і отже можуть застосовуватися для лікування проліферативних розладів, таких, як псоріаз і рак. Було показано, що рецепторна кіназа HER1 експресується й активується в багатьох твердих пухлинах, включаючи недрібноклітинний рак легень, колоректальний рак і рак молочної залози. Подібно цьому було показано, що рецепторна кіназа HER2 надекспресується при раку молочної залози, яєчників, легень і шлунку. Моноклональні антитіла, які пригнічують наповненість рецептора HER2 або інгібують передачу сигналів рецептором HER1, виказали протипухлинну активність у передклінічних і клінічних дослідженнях. З погляду на це очікується, що інгібітори кіназ HER1 і HER2 повинні бути ефективними у лікуванні пухлин, які залежать від передачі сигналів від будь-якого з цих двох рецепторів. Здатність цих сполук інгібувати HER1 дає додаткову можливість використовувати їх у ролі антиангіогенних засобів [Cobleigh, M. A., Vogel, C L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease" (Багатонаціональні дослідження щодо ефективності і безпеки моноклонального антитіла проти HER2 у жінок, що страждають на HER2-надекспресуючий метастазний рак молочної залози, який прогресував після хіміотерапії метастазної хвороби), J. of Clin. Oncol. 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, B., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin" (Фаза I досліджень химерного антитіла C225 проти епідермального рецептора фактора росту), J. Clin. Oncol. 18(4), p. 904-914 (2000)].

Крім того, сполуки за формулою I згідно з даним винаходом можна використовувати як контрацептиви для ссавців.

Описане тут антипроліферативне, антиангіогенне і/або таке, що знижує судинну проникність, лікування може застосовуватися у формі монотерапії або включати у себе, окрім сполуки за даним винаходом, інші ліки і/або засоби лікування. Таке спільне лікування можна проводити шляхом одночасного, послідовного або роздільного включення терапевтичних компонентів у процес лікування. Сполуки за даним винаходом можна також використовувати в комбінації з відомими протираковими і цитотоксичними засобами і процесами лікування, включаючи опромінювання. Приготовані у формі фіксованої дози такі комбіновані препарати містять сполуки за даним винаходом у зазначених нижче кількостях, а інший фармацевтично активний засіб - в затвердженому інтервалі дозування. У тих випадках, коли застосування комбінованого препарату є неприйнятним, сполуки за формулою I можна використовувати послідовно з відомими протираковими або цитотоксичними засобами і процесами лікування, включаючи опромінювання.

У сфері медикаментозної онкології при лікуванні особи, хворої на рак, є нормальною практикою використовувати комбінації різних форм терапії. При цьому іншими компонентами такого комбінованого лікування, окрім запропонованого тут антипроліферативного, антиангіогенного і/або такого, що знижує судинну

проникність, лікування згідно з даним винаходом, можуть бути: хірургічне втручання, опромінювання і хіміотерапія. У цьому випадку хіміотерапія може включати у себе три категорії терапевтичних засобів:

(i) антиангіогенні засоби, механізми дії яких відрізняються від механізмів, описаних вище (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину ангіостатин, разоксан);

(ii) цитостатичні засоби, такі, як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), прогестерони (наприклад, мегестролацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, боразол, екземестан), антигормони, антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротеронацетат), агоністи й антагоністи LHRH (наприклад, гозерелінацетат, лейпролід), інгібітори тестостерон-5 α -дигідроредуктази (наприклад, фінастерид), інгібітори фарнезилтрансферази, антиінвазивні засоби (наприклад, інгібітори металпротеїнази, як-от маримастат, та інгібітори функції рецептора плазмінногенного активатора урокінази) й інгібітори функції факторів росту (до таких факторів росту входять, наприклад, EGF, FGF, фактор росту із тромбоцитів і фактор росту гепатоцитів, до числа таких інгібіторів входять антитіла проти факторів росту, антитіла проти рецепторів факторів росту, такі як Avastin® (бевацизумаб) і Erbitux® (цетуксимаб); інгібітори тирозинкінази й інгібітори серин/треонінкінази); і

(iii) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські препарати та їх комбінації, що застосовуються в медикаментозній онкології, такі, як антиметаболіти (наприклад, антифолати, як-от метотрексат, фторпіримідини, як-от аналоги 5-фторурацилу, пурину і аденозину, цитозин-арабінозид); інтеркалюючі протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі, як доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин і ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин, мітраміцин); платиновмісні сполуки (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілувальні засоби (наприклад, азотний мустин, мелфалан, хлорумбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозосечовини, тіотепа; антимітотичні засоби (наприклад, вінкакалоїди, як-от вінкристин, і таксоїди, як-от Taxol® (паклітаксел), Taxotere® (доцетаксел) і новіші засоби до мікроканальців, такі, як аналоги епотилону, аналоги дискодермоліду і аналоги елеутеробіну); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі, як етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан); інгібітори клітинного циклу (наприклад, флавопіридоли); модификатори біологічної відповіді та інгібітори протеасом, такі, як Velcade® (бортезоміб).

Як було зазначено вище, запропоновані даним винаходом сполуки за формулою I є цікавими через їхню антиангіогенну дію і здатність знижувати судинну проникність. Очікується, що такі сполуки можна буде ефективно застосовувати для лікування широкого діапазону хвороб, включаючи рак, діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркому Капоши, гемангіому, ожиріння, гострий і хронічний нефрит, атерому, артеріальний рестеноз, аутоімунні хвороби, гострі запальні захворювання й очні хвороби, пов'язані з проліферацією судин сітківки, як-от діабетична ретинопатія.

Зокрема, сполуки за формулою I можуть застосовуватися для лікування різних видів раку, включаючи (але не обмежуючись):

- карциному, в тому числі карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирок, печінки, легень, у тому числі дрібноклітинну карциному легень, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунку, шії, щитовидної залози, простати і шкіри, включаючи плоскоклітинний рак;

- гемопоетичні пухлини лімфоїдного походження, включаючи лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, не-Ходжкінову лімфому, волосато-клітинну лімфому і лімфому Беркіта;

- гемопоетичні пухлини мієлоїдного походження, включаючи гострі і хронічні мієлогенні лейкози, мієлодиспластичний синдром і промієлоцитарний лейкоз;

- пухлини мезенхімного походження, включаючи фібросаркому і рабдоміосаркому;

- пухлини центральної і периферійної нервових систем, включаючи астроцитому, нейробластому, гліому і невриноми; і

- інші пухлини, включаючи меланому, семіному, тератоканцерому, остеосаркому, xeroderma pigmentosum, кератоктантому, тиреоїдини фолікулярний рак і саркому Капоши.

Внаслідок ключової ролі кіназ взагалі у регуляції проліферації клітин інгібітори можуть діяти як зворотні цитостатичні засоби, які можуть використовуватися при лікуванні будь-якої хвороби, що характеризується аномальною проліферацією клітин, наприклад, при лікуванні доброякісної гіперплазії простати, сімейного аденоматозу (дифузного поліпозу), нейрофіброматозу, атеросклерозу, пневмосклерозу, артриту, псоріазу, гломерулонефриту, рестенозу після пластичної операції на судинах, гіпертрофічного рубцювання, запалення кишечника, відторгнення трансплантату, ендотоксичного шоку і грибкових інфекцій.

Сполуки за формулою I можуть стимулювати або інгібувати апоптоз. Апоптотична реакція є аберантною в низці хвороб людини. Сполуки за формулою I, як модулятори апоптозу, є підходящими для лікування раку (включаючи зазначені вище види раку), вірусних інфекцій (включаючи вірус герпеса, поксвірус, вірус Епштайна-Бара, вірус Сіндбиса й аденовірус), для запобігання розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих людей, аутоімунних хвороб (включаючи, системний вовчак, еритематоз, аутоімунний гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, запалення кишечника й аутоімунний цукровий діабет), нейродегенеративних розладів (включаючи хворобу Альцгеймера, деменцію, пов'язану зі СНІДом, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, пігментний ретиніт, спинальну м'язову атрофію і спино-церебелярну дегенерацію), мієлодиспластичних синдромів, гіпопластичної анемії, ішемічних ушкоджень, пов'язаних з інфарктом міокарда і ураженням при реперфузії, аритмії, атеросклерозу, хвороб печінки, викликаних токсинами або алкоголем, гематологічних хвороб (включаючи хронічну анемію і гіпопластичну анемію), дегенеративних хвороб скелетно-м'язової системи (включаючи остеопороз і артрит), чутливого до аспіру риносинуситу, кистозного фіброзу, розсіяного склерозу,

хвороб нирок і болів при раку.

Сполуки за формулою I є особливо корисними для лікування пухлин з високим рівнем тирозинкіназної активності, таких, як пухлини прямої кишки, легень і підшлункової залози. У результаті введення ссавцю композиції (або комбінації) сполук за даним винаходом розвиток пухлин у нього зменшується.

Сполуки за формулою I можуть використовуватися також для лікування інших, відмінних від раку хвороб, які можуть бути пов'язані зі шляхами сигнальної трансдукції, що діють через рецептори факторів росту, такі, як VEGFR-2 і FGFR-1.

Сполуки за даним винаходом можуть вводитися в складі фармацевтичних композицій з фармацевтичним носієм або розріджувачем для перорального, внутрішньовенного або підшкірного введення. Фармацевтичну композицію можна готувати класичним шляхом, використовуючи в ній тверді або рідкі носії, розріджувачі і добавки, підходящі для даного способу введення. Для перорального введення запропоновані сполуки можна використовувати в складі таблеток, капсул, гранул, порошків і т.п. Сполуки згідно з винаходом можна також вводити у складі суспензій, використовуючи в них відповідні носії. Запропоновані сполуки можна вводити в кількостях від 0,05 до 300мг/кг/день і, переважно, менше 200мг/кг/день, як однією дозою, так і поділеними 2-4 дозами.

Біологічні випробування

Випробування на VEGFR-2 і FGFR-1 кіназах

Реагенти	Остаточна концентрація	
<u>Вихідний розчин</u>	<u>VEGFR-2</u>	<u>FGFR-1</u>
Трис pH 7,0	20 mM	20 mM
BSA 10 мг/мл	25 мкг/мл	25 мкг/мл
MnCl ₂ (1M)	1,5 mM	0,5 mM
MgCl ₂ (1M)	-----	0,5 mM
DTT (1M)	0,5 mM	0,5 mM
Вихідний розчин ферменту	7,5 нг/рхп	30 нг/рхп
в 10% гліцерині (1 мг/мл)		
Полі-glu/tyr (10 мг/мл)	75 мкг/мл	30 мкг/мл
АТР (1 mM)	2,5 мкМ	1,0 мкМ
γ-АТР (10 мкКі/мл)	0,5 мкКі/мл	0,5мкКі/мл

Інкубаційні суміші, що застосовуються для випробувань на рецепторах VEGFR-2 або FGFR-1, містять синтетичний субстрат полі-glu/tyr, (4:1), АТР (аденозинтрифосфат), АТР-γ-³³P і буфер, що містить Mn⁺⁺ і/або Mg⁺⁺, DTT (дитіотреїтол), BSA (альбумін бичачої сироватки), і трис-буфер. Реакцію ініціюють введенням ферменту і через 60 хвилин витримання при кімнатній температурі припиняють введенням 30% TCA (трихлороцтової кислоти) до остаточної концентрації 15% TCA. Інгібітори доводять до 10мМ в 100% DMSO. Випробування проводять у 96-ямковому форматі в чотирьох екземплярах. Сполуки розріджують 100% DMSO у співвідношенні 1:500, а потім водою у співвідношенні 1:10 для остаточної концентрації DMSO 10%. 10мкл додають у рядкі В-Н у 96-ямковому форматі 10% DMSO. 20мкл сполуки додають у рядок А у 5 разів вищій концентрації, ніж для умов випробувань. По десять мікролітрів переносять у кожний рядок, після чого послідовно шість разів розбавляють з перемішуванням, а в рядку F 10мкл відкидають. Рядок G є контрольним, не що містить сполуки, а рядок Н не містить сполуки і не має ферментативного контролю. Фермент і субстрат постачають за допомогою установки Tomtec Quadra.

Планшети закривають клейкими накривками для планшетів, інкубують при 27°C протягом 60 хвилин, а потім осаджують TCA-кислотою протягом 20 хвилин на льоду. Осад переносять на мікропланшети UniFilter-96, GF/C, за допомогою харвестера FilterMate виробництва Tomtec або Packard. Активність визначають шляхом вимірювання радіоактивності за допомогою сцинтиляційного лічильника для мікропланшетів TopCount Microplate Scintillation Counter фірми Packard після додавання коктейлю Microscint-20 у кожну висушену ямку мікропланшетів UniFilter.

Інгібування кіназ VEGFR-2 і FGFR-1 сполуками за даним винаходом характеризується величинами IC_{50} в інтервалі 0,001-10мкМ. Кращі сполуки мають значення IC_{50} нижче 0,3мкМ.

Ці сполуки є селективними стосовно VEGFR-2 і FGFR-1 кіназних ферментів. Стосовно HER-2, CDK-кіназ, LCK і Src-кіназ вони виказують мінімальну активність, що становить >2мкМ.

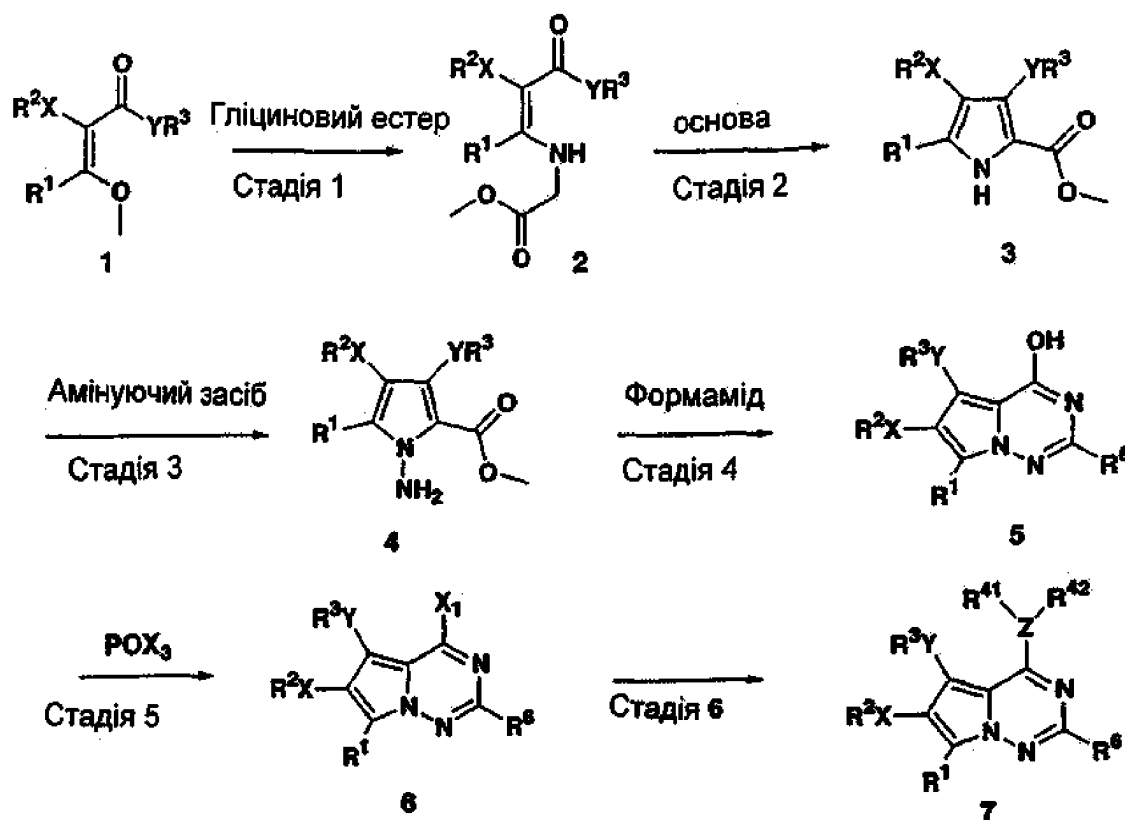
Процеси одержання

Деякі сполуки за формулою I можна отримувати згідно з наведеними нижче схемами, використовуючи при цьому відповідні знання та досвід, якими володіють фахівці у даній галузі техніки.

Якщо не зазначено іншого, то температура в усіх випадках виражена тут у градусах Цельсія ($^{\circ}C$). Очищення за допомогою препаративної рідинної хроматографії з оберненою фазою (RP-HPLC) проводили на колонках C18 з оберненою фазою, використовуючи водометанолові суміші з 0,1% TFA як буферним розчином. Усі синтезовані сполуки були охарактеризовані, зокнайменше, спектрами протонного ЯМР і LC/MS (рідинної хроматографії/мас-спектроскопії). Якщо не зазначено іншого, то в процесі проведення реакцій органічні екстракти сушили над сульфатом магнію ($MgSO_4$).

Для позначення загальновживаних реагентів у даному описі використовуються такі скорочення: NMM - N-метилморфолін; DIBAL - діізобутилалюмінійгідрид; BOP-реагент - бензотриазол-1-ілокси-трис(триметиламіно)фосфонію гексафторфосфат; DCE - дихлоретан; K_2CO_3 - карбонат калію; KOH - гідроксид калію; DCC - дициклогексилкарбодіімід; EDCI - 1-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід; HOBt - гідроксibenзотриазол; DCM - дихлорметан; CbzCl - хлорбензоїлхлорид; mCPBA - метахлорбензойна кислота; $NaHCO_3$ - бікарбонат натрію; HCl - соляна кислота; TFA - трифтороцтова кислота; NH_4Cl - хлористий амоній; DIPEA - діізопропіламін; Et_3N - триетиламін; Na_2SO_4 - сульфат натрію; DEAD-діетилазодикарбоксилат; DPPA - дифенілфосфорилазид; DMF - диметилформамід; THF - тетрагідрофуран.

Схема 1



X_1 = галоген

Стадія 1

Першу стадію цього процесу здійснюють шляхом проведення реакції необов'язково заміщеного малонату (1), в якому XR^2 є естер, а YR^3 - метил, з гліциновим естером при наявності слабкої основи, в результаті якої отримують сполуку 2.

Стадія 2

Далі сполуку 2 піддають циклізації при наявності основи, наприклад, трет-бутоксиду калію, отримуючи сполуку 3.

Стадія 3

Продукт 3 приводять у взаємодію з амінувальним засобом, у ролі якого можна використовувати гідроксиламін-О-сульфокислоту або хлорумін, при наявності основи, такої, як KOH або гідрид натрію, з утворенням продукту 4.

Стадія 4

Сполуку 4 в режимі циклізації піддають обробці формамідом при наявності основи, такої, як метоксид натрію, в MeOH під нагрівом з утворенням продукту 5 Схеми 1.

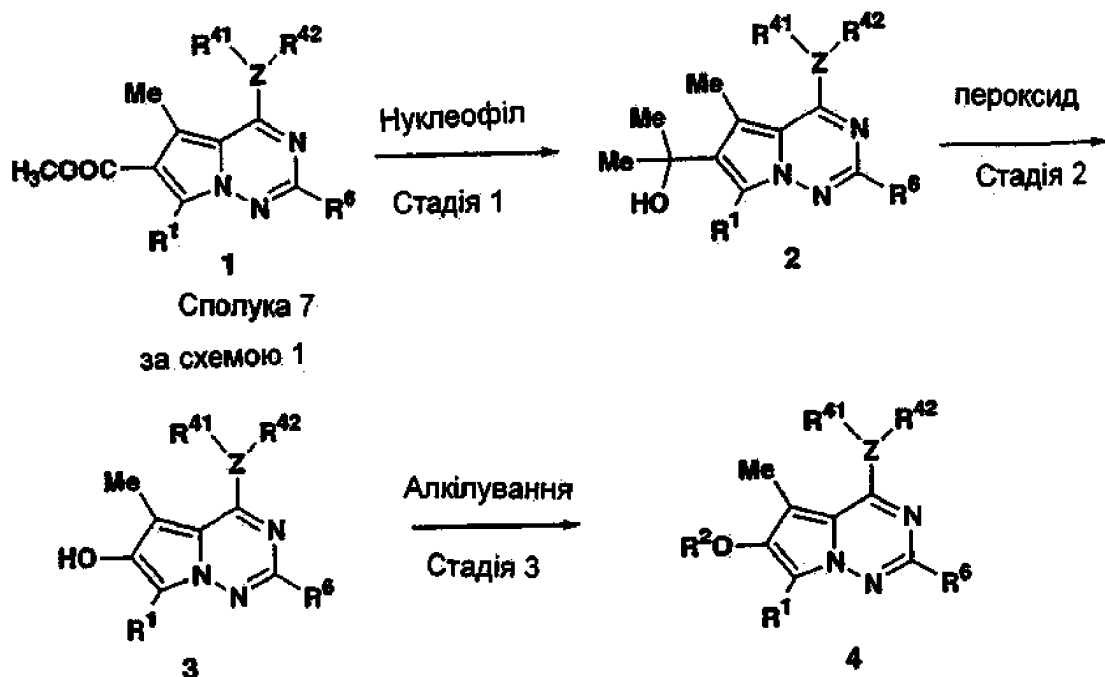
Стадія 5

Сполуку 5 галогенізують, наприклад, оксихлоридом фосфору при підвищеній температурі з утворенням продукту 6 Схеми 1.

Стадія 6

Сполуку 6 приводять у взаємодію з аміном, таким, як анілін або фенол, в органічному розчиннику, такому, як ацетонітрил або DMF, з утворенням продукту 7 Схеми 1.

С х е м а 2



Стадія 1

Сполуку 7 Схеми 1, де YR^3 означає алкільну групу, таку, як метил, а XR^2 означає естерну групу, приводять у взаємодію з нуклеофілом, наприклад, метилмагнійбромідом або метилмагнійхлоридом, при низькій температурі, отримуючи сполуку 2 Схеми 2.

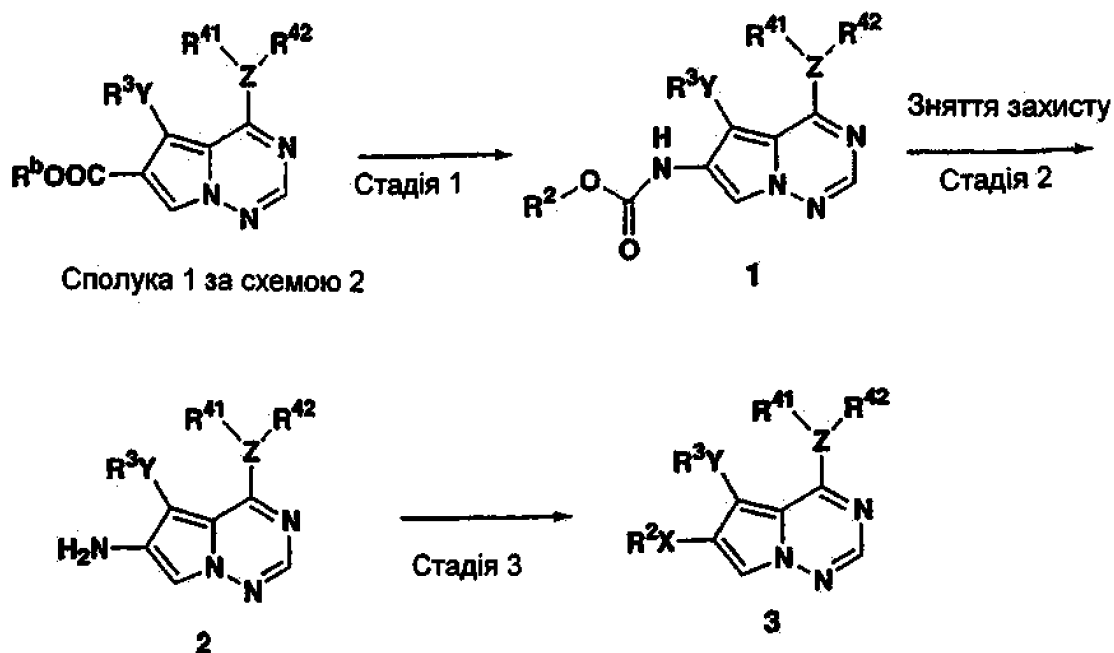
Стадія 2

Вищезазначену сполуку 2 цієї схеми приводять у взаємодію з пероксидом, таким, як пероксид водню, або з перборатом натрію при наявності кислоти Льюїса, якою може служити трифторид бору, при низькій температурі з утворенням фенольної сполуки 3 Схеми 2.

Стадія 3

Алкілювання фенольної групи сполуки 3 алкілювальним засобом, таким, як бромоетан, при наявності основи, наприклад, гідриду натрію, дозволяє отримати сполуку 4 Схеми 2. Іншим чином можна використати реакцію Мицунобу сполуки 3 зі спиртом, де сполуку 3 і спирт перемішують при наявності трифенілфосфіну і DEAD з утворенням сполуки 4 Схеми 2.

С х е м а 3



де $X = NR^{10}, NR^{11}CO, NR^{12}CONR^{13}, NR^{14}COO, NR^{15}SO_2, NR^{16}SO_2NR^{17}$, як описано вище
Стадія 1

Сполуку 1 Схеми 2 перетворюють на карбонову кислоту шляхом проведення її реакції з основою, наприклад, водним розчином KOH. Далі цю кислоту піддають перегрупуванню за методом Куртіуса (Curtius) шляхом її обробки дифенілфосфорилазидом при наявності спирту, наприклад, бензильового в такому органічному розчиннику, як 1,4-діоксан, з утворенням сполуки 1 Схеми 3.

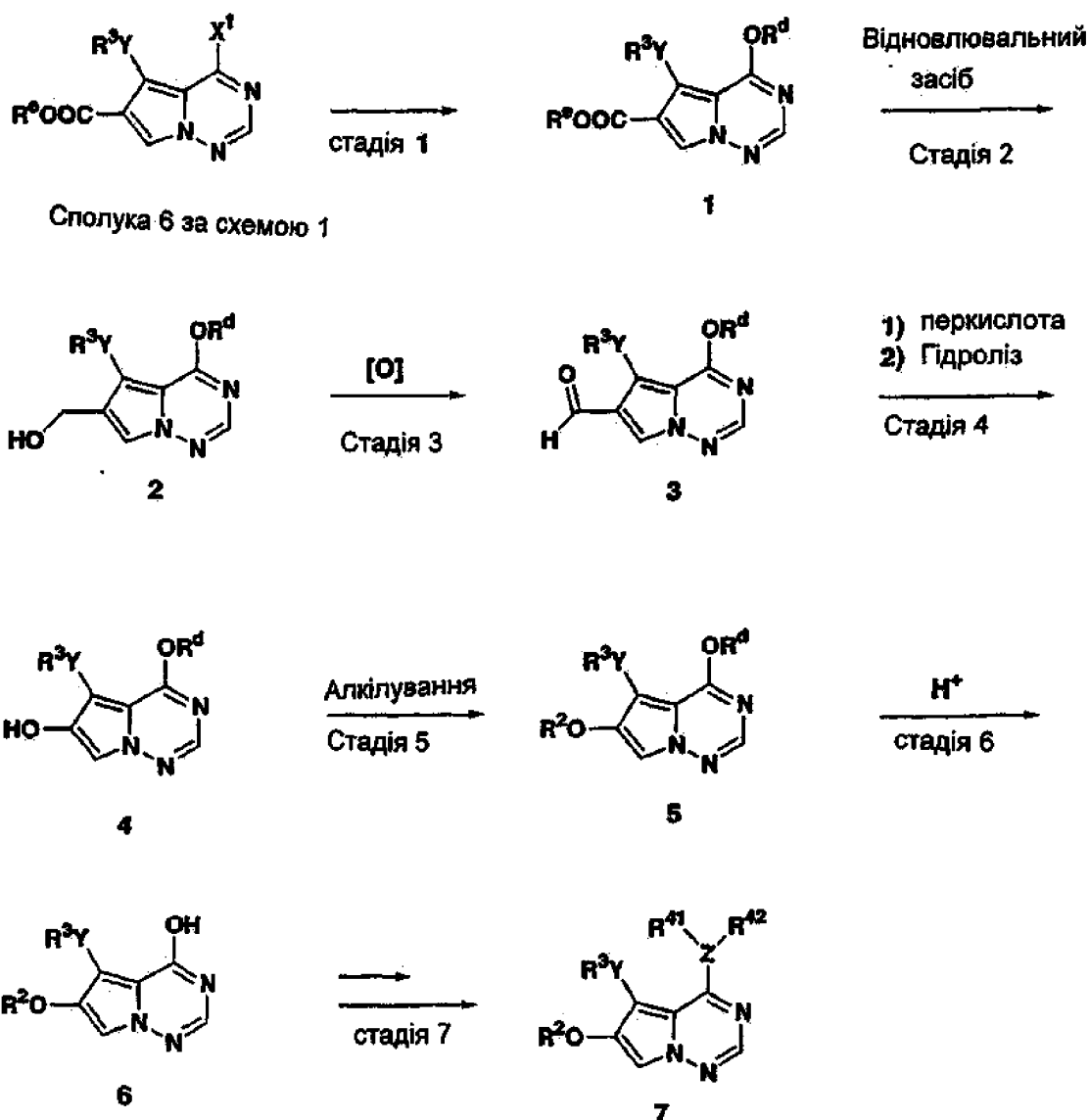
Стадія 2

У разі наявності захисної групи, наприклад, карбобензилокси (Cbz), карбаматну групу видаляють шляхом гідролізу над каталізатором, наприклад, паладієм, з утворенням сполуки 2 цієї схеми.

Стадія 3

Аміногрупу сполуки 2 цієї схеми ацилюють, наприклад, шляхом обробки карбоною кислотою при наявності сполучного агента, такого, як DCC, або сульфонілюють, наприклад, шляхом обробки сульфонілхлоридом. В альтернативному варіанті аміногрупу сполуки 2 алкілюють галоїдалкілами або піддають відновному амінуванню альдегідами при наявності відновлювального засобу, такого, як ціаноборгідрид або натрійборгідрид.

С х е м а 4



X¹ = галоген

R^d = R^e = R⁶, як визначено вище

стадія 1

Сполуку 6 Схеми 1 перетворюють на етер (етерифікують) у положенні 4, наприклад, шляхом обробки феноксид-аніоном або метоксид-аніоном.

стадія 2

У результаті відновлення таким відновником, як діізобутиلالюмінійгідрид (DIBAL), в органічному розчиннику, наприклад, толуолі отримують спирт 2 цієї схеми.

стадія 3

Шляхом обробки сполуки 2 цієї схеми проводять окиснення спирту, наприклад, діоксидом марганцю (MnO₂) при підвищеній температурі в органічному розчиннику, такому, як толуол.

стадія 4

Шляхом обробки сполуки 3 цієї схеми окисником, таким, як м-хлорпербензойна кислота (м-CPBA), в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані (DCM) з наступним за цим водним гідролізом основою, наприклад, бікарбонатом калію, отримують гідроксильну сполуку 4.

стадія 5

Шляхом алкілювання фенольної групи у сполуці 4 електрофільним засобом, таким, як йодометан, при наявності основи, наприклад, NaN при температурі 0-100°C отримують сполуку 5.

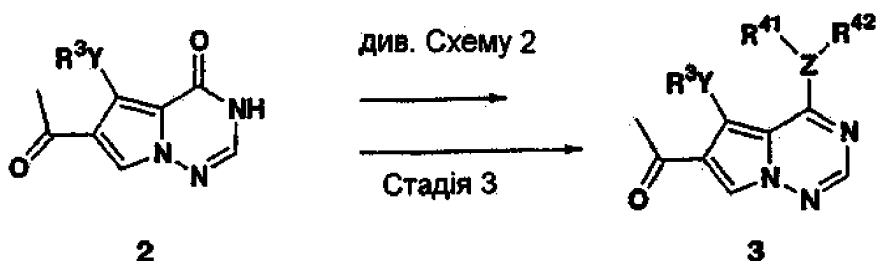
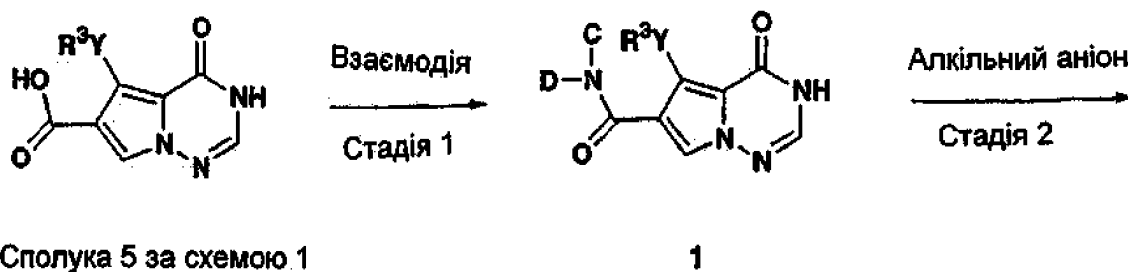
стадія 6

Застосовуючи гідроліз сполуки 5 шляхом обробки кислотою, наприклад, HCl при підвищеній температурі, отримують сполуку 6.

стадія 7

Сполуку 6 цієї схеми перетворюють на сполуку 7 у відповідності з процесами, аналогічними розглянутим на Схемі 1.

С х е м а 5



C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, незалежно

Стадія 1

Сполуку 5 Схеми 1, де XR² є карбонова кислота, приводять у взаємодію з аміном, таким, як аміак, N,O-диметилгідроксиамін або заміщений гідразин, при наявності сполучного агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC), отримуючи в результаті сполуку 1 у формі аміду або гідразиду.

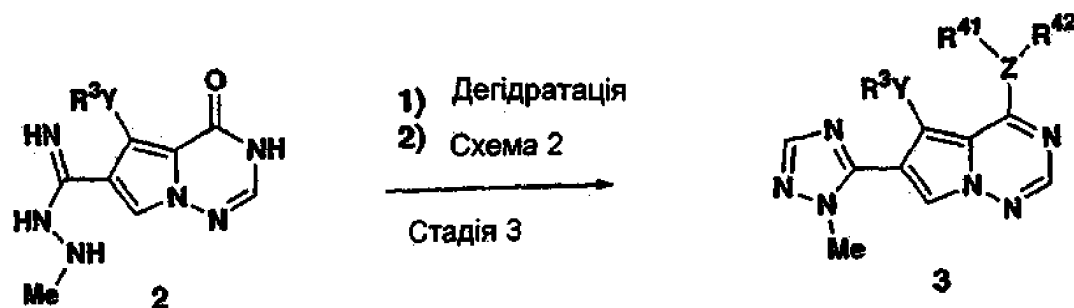
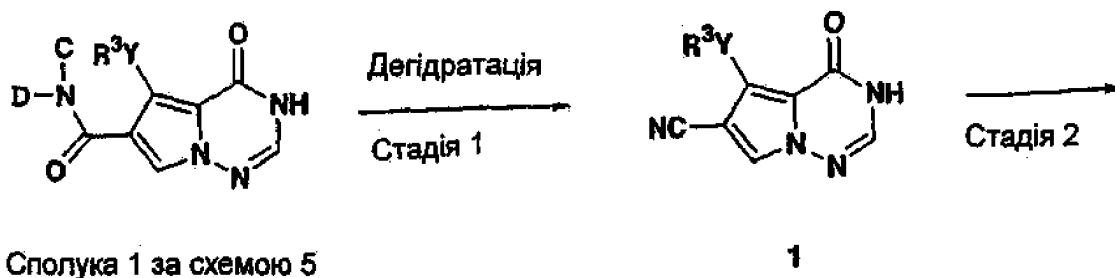
Стадія 2

Якщо аміном, використовуваним на Стадії 1, є N,O-диметилгідроксиамін, то отриману на Стадії 1 сполуку можна піддати обробці алкілувальним засобом, таким, як метиллітій, і в результаті отримати сполуку 2.

Стадія 3

Сполуку 2 цієї схеми можна перетворити на сполуку 3, як показано на Схемі 1.

С х е м а 6



C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, незалежно

Стадія 1

Якщо аміном, використовуваним на Стадії 1 Схеми 5, є аміак, то отриману сполуку можна піддати обробці дегідратором, таким, як оксихлорид фосфору і отримати сполуку 1.

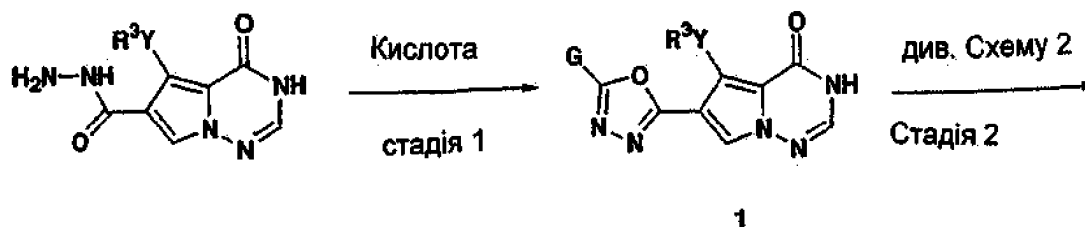
Стадія 2

Сполуку 1 даної схеми можна привести у взаємодію із сильною кислотою, наприклад, сірчаною в спирті, такому, як етанол, з утворенням імідату, наступна за цим реакція якого із заміщеним гідразином, наприклад, метилгідразуном, дасть сполуку 2.

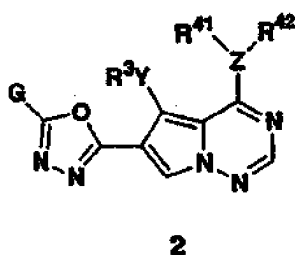
Стадія 3

Сполуку 2 даної схеми можна піддати обробці дегідратором, наприклад, оксихлоридом фосфору з утворенням проміжного хлорімідату, наступна обробка якого підходящим аніліном або фенолом, як описано у випадку Схеми 1, дасть сполуку 3 Схеми 6.

С х е м а 7



Сполука 1 Схеми 5



G: заміщений метил або метилен, або заміщений азот, заміщена сірка, і т.п.

Стадія 1

Якщо аміном, використовуваним на Стадії 1 Схеми 5, є гідразин, то отриману сполуку можна піддати взаємодії з кислотою, наприклад, дифтороцтовою при наявності дегідратора, такого, як оксихлорид фосфору або заміщений ацетимідний естер, або фосгенимідиніхлорид, отримуючи в результаті сполуку 1.

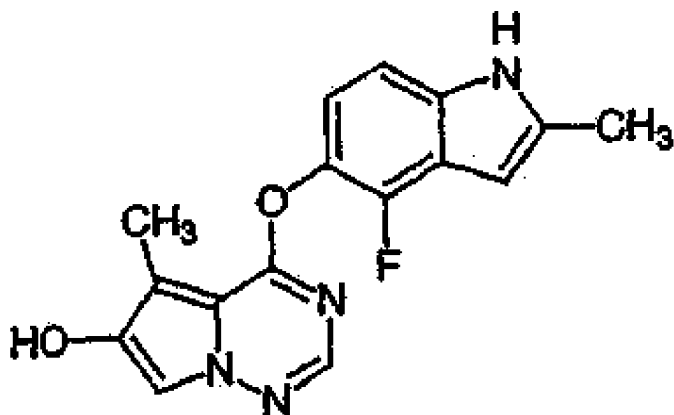
Стадія 2

Далі Сполуку 1 можна перетворити на Сполуку 2, як показано вище, на Схемі 2.

Крім того, застосовуючи процеси, відомі фахівцям у даній галузі, можна отримувати інші сполуки за формулою I. Зокрема, низка додаткових процесів одержання сполук за даним винаходом розглянута в наведених нижче прикладах.

Нижче розглянуті кращі приклади здійснення даного винаходу, які мають виключно ілюстративне спрямування і жодним чином не обмежують інших різноманітних варіантів його здійснення, що лежать в рамках ідеї та об'єму, окреслених доданою тут Формулою винаходу.

Приклад 1



4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ол

А. Етиловий естер 4-хлор-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

Суміш етилового естеру 4-гідрокси-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (60,0г, 271,2ммоль, процес отримання описаний у [WO 0071129]), оксихлориду фосфору (30,3мл, 325,4ммоль) і діізопропілетиламіну (37,7мл, 217ммоль) в толуолі (800мл) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 18год. і охолодили до кімнатної температури. Суміш концентрували на роторному випарнику, і до залишку розбавили дихлорметаном (1000мл) і холодний розчин бікарбонату натрію (300мл). Утворену суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 10хв. Органічний шар відділили і промили холодним розсолем (300мл), просушили і випарили у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням хлористим метиленом, одержавши цільову сполуку (64,8г, 99%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

В. Етиловий естер 4-етокси-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

До розчину сполуки А (23г, 96ммоль) в тетрагідрофурані (0,6л) в атмосфері аргону при 0°C протягом 20 хвилин по краплях додали етоксид натрію в етанолі (21%(мас), 43мл, 115,2ммоль). Реакційну суміш перемішали при температурі 0°C протягом 1год., додали етилацетат, промили розчином хлористого амонію і розсолем. Органічний шар просушили, концентрували, і залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням хлористим метиленом, а потім 50% етилацетатом в гексані, одержавши цільову сполуку (23,5г, 98%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 250,17.

С. 2-(4-Етоксид-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-іл)пропан-2-ол

До розчину сполуки В даного Прикладу в THF (2,5л) при температурі 0°C із крапельної лійки повільно додали метилмагнійбромід (3М в Et₂O, 360мл, 1,08ммоль). Суміш залишили на 4год. при перемішуванні відігріватися до кімнатної температури. Далі реакційну суміш різко охолодили додаванням хлористого амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили розчином хлористого натрію і просушили, одержавши цільову сполуку (78г, 100%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 236,1.

Д. 4-Етоксид-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ол

Суміш перексиду водню (30%, 10,3мл, 178,5ммоль) і діетилетерату трифториду бору (271,4мл, 2,14ммоль) перемішали при температурі 0°C протягом 30хв. Після цього суміш охолодили до -20 °C, і при -15°C до неї додали розчин сполуки С даного Прикладу (30г, 129,5ммоль) у дихлорметані (1,45л). Температуру реакційної суміші довели до -3°C, а потім суміш охолодили до -40°C Далі до суміші при перемішуванні додали насичений розчин сульфату натрію, суміш екстрагували етилацетатом, просушили і випарили у вакуумі, отримавши сполуку D (26г, 76%). LC/MS; (M+H)⁺ = 194,2.

Е. 6-Бензилокси-4-етоксид-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин

Суміш сполуки D даного Прикладу (1г, 5,2ммоль), бензилброміду (0,62мл, 5,2ммоль) і карбонату калію (2,1г, 15,5ммоль) в диметилформаміді (10мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 12год. До реакційної суміші додали етилацетат і промили водою, 10% розчином хлористого літію і розсолем. Органічний шар просушили (Na₂SO₄) і випарили у вакуумі, отримавши сполуку Е (1г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Ф. 6-Бензилокси-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-ол

Сполуку Е із даного Прикладу (90г, сирий продукт) він. розчині HCl (600мл) і етанолі (800мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. Осад відфільтрували, промили сумішшю розчинників (вода/етанол/метанол = 4/4/2) і просушили, одержавши тверду речовину не зовсім білого кольору, котру промили хлористим метиленом і в результаті отримали сполуку F (65г) у вигляді твердої речовини білого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 256,2.

Г. 6-Бензилокси-4-хлор-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин

Суміш сполуки F даного Прикладу (10г, 39,2ммоль), оксихлориду фосфору (4,4мл, 47,1ммоль) і діізопропілетиламіну (5,5мл, 31,4ммоль) в толуолі (150мл) перемішали при температурі 85°C протягом 2год., а потім додали додаткову кількість оксихлориду фосфору (1,1мл, 11,8ммоль). Через 2год. знову додали оксихлорид фосфору (1,1мл, 11,8ммоль). Реакційну суміш безперервно перемішували при 85°C протягом 1год.,

а потім концентрували. Залишок розчинили в дихлорметані, промили холодним розчином бікарбонату натрію, просушили і випарили у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням хлористим метилом, отримавши сполуку G (9,9г, 93%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Н. 6-Бензилокси-4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин

Розчин 4-фтор-2-метил-1H-індол-5-олу (6,47г, 39,2ммоль, процес одержання див. нижче) в диметилформаміді (100мл) знегазили перепусканням аргону й охолодили до температури -20°C. Однією порцією додали гідрид натрію (60% у маслі, 1,57г, 39,2ммоль). Суміш залишили відігріватися до 0°C при перемішуванні протягом 30хв., знову охолодили до -20 °C, і однією порцією додали розчин сполуки G даного Прикладу в диметилформаміді (100мл). Реакційну суміш гріли до кімнатної температури. Через 30хв. суміш підкислили додаванням 1н. HCl (200мл), додали етилацетат (1,8л) і промили 10% розчином хлористого літію (0,4л х 2), 1н. розчином NaOH (0,3л х 2), буфером (pH 2, 200мл) і розчином NaCl (0,4л). Органічний шар просушили і випарили у вакуумі, отримавши сполуку H (15г, 95%) у вигляді твердої речовини рижувато-коричневого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 403,1.

I. 4-(4-Фтор-2-метил-1 H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ол

Суміш Сполуки H даного Прикладу (15г, 37,3ммоль), форміату амонію (12г, 190ммоль) і Pd/C (10%, 1,5г) в диметилформаміді (100мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш відфільтрували через шар целіту Celite®, до фільтрату додали етилацетат, і розчин послідовно промили 10% розчином хлористого літію (2х), 5% розчином бікарбонату натрію (2х) і розсолон. Органічний шар просушили (Na₂SO₄) і випарили у вакуумі. Утворену світло-коричневу тверду речовину промили хлористим метилом, одержавши зазначену в назві сполуку (7,8г, 64%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. MS: [M+H]⁺ = 313,2. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,44 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 6,31 (с, 1H), 6,95 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (с, 1H), 7,78 (с, 1H).

Сполуку-продукт Прикладу 1 можна отримувати за допомогою альтернативного процесу, описаного нижче.

A-1. Етиловий естер 4-хлор-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

В реактор ємністю 10л завантажили етиловий естер 4-гідрокси-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (155,1г, 0,70моль) і толуол (2,7л). Потім додали оксихлорид фосфору (128,8г, 78мл, 0,84моль), а потім - діізопропілетиламін (94,2г, 127мл, 0,70моль). Реакційну суміш перемішали протягом 5хв. при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20год. HPLC-аналіз показав цілковиту витрату вихідного матеріалу. Далі реакційну суміш охолодили до 0°C, і додали до неї холодний розчин K₂HPO₄ (527г у 2,4л води) з такою швидкістю, щоб підтримати внутрішню температуру реакційної суміші нижче 5°C. Суміш мала остаточне значення pH

8. Після цього суміш перемішали при температурі 0 °C - 5°C протягом 20хв., а потім при кімнатній температурі протягом 1год. Органічну фазу відокремили і промили розчином K₂HPO₄ (85г в 405мл води) і водою (345мл), відфільтрували і випарили у вакуумі доти, аж поки не почав випадати жовтий осад. Додали диметилформамід (1л), і решту толуолу видалили у вакуумі (температура бані: 38°C; тиск: 9 Тор, 1,2кПа). Після концентрування HPLC-хроматографія показала вміст толуолу приблизно 4%.

J. Етиловий естер 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

Залишок з попередньої Стадії A-1 помістили в реактор ємністю 10л і додали спочатку диметилформамід (1,1л), а потім K₂CO₃ (276г, 2,1моль) і 4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ол (109,5г, 0,70моль). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 16год., а потім охолодили до 0 °C. Додали воду (2,0л) й етилацетат (2л) з такою швидкістю, щоб підтримати внутрішню температуру нижче 20°C. Після цього фази розділили, а водний шар екстрагували етилацетатом (2л). Об'єднані органічні екстракти промили водою (2л), 10% водним розчином LiCl (2л) і водою (2л). Потім додали толуол (1л), і органічні екстракти випарили у вакуумі. Додали додаткову кількість толуолу (500мл), і суміш знову випарили у вакуумі. LC/MS; (M+H)⁺ = 369,4. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,41 (т, 3H, J= 7,15 Гц), 2,45 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 4,39 (кв, 2H, J= 7,15 Гц), 6,34 (с, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,08 (д, 1H, J = 8,25 Гц), 7,90 (с, 1H), 8,15 (с, 1H).

K. 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол [2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]пропан-2-ол

Залишок з попередньої Стадії (Стадії J) помістили в реактор ємністю 10л і добавили таку кількість толуолу, щоб загальний об'єм реакційної суміші складав 1,1л. Потім додали THF (1,1л), а після нього - LiCl (140г), і реакційну суміш охолодили до 0°C. Додали метилмагнійбромід (1,4М в суміші толуол: THF (75:25), 2,1л, 2,8моль) з такою швидкістю, щоб підтримати внутрішню температуру на рівні нижче 5°C. Загальний час додавання становив приблизно 2год. Реакційну суміш перемішали при температурі 0°C ще протягом 2год., а потім гріли до 15°C протягом 3год. На цей час, згідно з результатами HPLC-хроматографії, в реакційній суміші залишалося ще приблизно 5% вихідного продукту. Після цього реакційну суміш знову охолодили до 5 °C, і до неї додатково додали 100мл розчину метилмагнійброміду, після чого суміш перемішали ще протягом 1,5год. Додали етилацетат (1,5л) і 15% розчин NH₄Cl (3,2л) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура витримувалася на рівні нижче 5°C. Шари розділили, а водний шар екстрагували етилацетатом (2л). Об'єднані органічні екстракти промили 15% NH₄Cl (2 х 2л) і водою (2 х 2л) і випарили у вакуумі, одержавши цільовий продукт у вигляді аморфної речовини жовтого кольору. Для прискорення розчинення сирий продукт розчинили в дихлорметані (5л) на водяній бані (T=37°C). Після цього розчин перепустили через нетовсту подушку силікагелю (400г), і цю подушку промили хлористим метилом (7л) і сумішшю 5% етилацетат/дихлорметан (1,2л). Фільтрат концентрували, одержавши тверду речовину не зовсім білого кольору, до котрої додали етилацетат (1,2л).

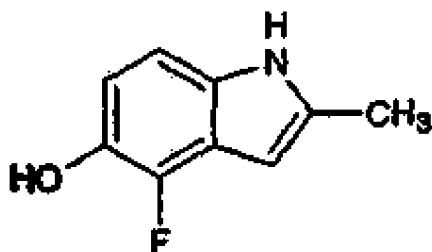
Утворену суспензію помістили в реактор ємністю 10л і після перемішування протягом 2год. при 50 °С одержали світлий розчин. Далі розчин охолодили до кімнатної температури, в результаті чого утворився твердий білий осад. Додали гептан (2,6л), і суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 20год. Отриманий осад відфільтрували, промили гептаном (1л) і просушили у вакуумі при 50°С протягом 24год. Продукт цього процесу, 2-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-іл]пропан-2-ол, мав вигляд твердої речовини білого кольору (186г, 75% за 3 стадії). LC/MS; (M+H)⁺ = 355,4.

I-1. 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил пірол [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ол

До розчину BF₃•OEt₂ (120мл, 0,948моль) у дихлорметані (200мл) при температурі 0°С додали H₂O₂ (50% водний розчин, 4,6мл, 0,0790моль). Реакційну суміш перемішали при температурі 0°С протягом 30хв., а потім охолодили до -20°С. В окремій колбі, в дихлорметані (400мл) розчинили 2-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-іл]пропан-2-ол з попередньої стадії (20г, 0,0564моль), використовуючи в колбі для повноти розчинення непрямий нагрів. Після цього розчин за допомогою канюлі швидко (тривалість додавання 20хв.) добавили в розчин перексиду. Температуру реакційної суміші протягом реакції підтримували в межах від -15 °С до -25°С. По завершенні додавання температуру реакційної суміші підвищили до -15°С і витримували при цій температурі ще протягом 40хв. Реакцію припинили додаванням Na₂SO₄ (200мл, 20% водний розчин) і етаноламіну (33% водний розчин, 300мл). Обидва реагенти додавали з такою швидкістю, щоб внутрішня температура витримувалася на рівні нижче 0 °С. Охолоджувальну баню відставили, а реакційну суміш перемішали протягом 2год. і вилили в ділительну лійку. Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні екстракти промили 5% водним розчином лимонної кислоти (100мл), 10% водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (2 x 100мл) і розсолем (100мл), а потім просушили, відфільтрували і випарили у вакуумі, одержавши жовтогарячу піну. Сирий продукт помістили на колонку Florisil®, використовуючи в ній у ролі розчинника для завантажування тетрагідрофуран, і вимивали сумішшю 30% етилацетат/гептан. Фракції, що містили цільовий продукт, зібрали і випарили у вакуумі, а потім рекристалізували із суміші етилацетат/гептан. Тверду речовину зібрали і промили гептаном, одержавши 9,1г (52%) цільового продукту у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Фільтрат випарили у вакуумі і очистили на силікагелі, використовуючи в ній у ролі елюенту 40% етилацетат/гептан. У результаті було одержано додатково 2,5г (14%) цільового продукту. Загальний вихід 4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-олу становив 11,6г (66%).

HPLC-хроматографія з оберненою фазою: 3,75хв. (колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50мм, 10-90% водного розчину метанолу протягом 4 хвилин, що містив 0,2% фосфорної кислоти, 4мл/хв., моніторинг на 220нм). LC/MS; (M+H)⁺ = 313,2.

Одержання 4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-олу



L. 1-(2,3-Дифтор-6-нітрофеніл)пропан-2-он

У 10-літровий реактор завантажили трет-бутоксид калію (570,6г, 5,082моль) і тетрагідрофуран (2л). Було розпочато верхнє перемішування, після чого утворену суспензію охолодили до 11 °С, а потім додали етилацетоацетат (668мл, 5,082моль). На додавання етилацетоацетату потребувалася 1год.; при цьому спостерігалася екзотермічна реакція. Швидкість додавання регулювали таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 25°С. Отримана суміш стала однорідною і прийняла блідо-жовте забарвлення. По завершенню додавання реакційну суміш охолодили до 10°С-15°С, а потім до неї по краплях додали розчин 1,2,3-трифторнітробензолу (260мл, 600г, 2,259моль) в тетрагідрофурани (1л). Для додавання потребувалося 35хв.; при цьому спостерігалася екзотермічна реакція. Швидкість додавання регулювали таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала 21 °С. По завершенню додавання утворену реакційну суміш коричневого кольору відігріли до кімнатної температури і перемішали протягом 2,5год. У цей час рідинна хроматографія (LC) показала 100% перетворення і відсутність слідів 1,2,3-тринітрофторбензолу. Реакційну суміш знов охолодили до 15°С і до неї повільно, протягом 15хв., додали 3л 1н. HCl. У результаті цього коричневий розчин кінець кінців став ясно-жовтим. Водна фаза мала рН~4. Суміш екстрагували етилацетатом (2x1л), об'єднані органічні екстракти промили розсолем (1л) і випарили у вакуумі, одержавши масло жовтогарячого кольору.

Масло, що утворилося, завантажили в 10-літровий реактор і розчинили в льодяній оцтовій кислоті (1л). Потім додали сірчану кислоту (концентровану, 1л); при цьому спостерігалася слабка екзотермія та інтенсивне виділення газу. Розпочали механічне перемішування, і реакційну суміш гріли при 70 °С протягом 3год., після чого LC-аналіз показав 100% перетворення. Реакційну суміш охолодили до 15°С-20°С, додали до неї етилацетат (3л), а потім воду (6л). Межі поділу фаз не було видно. Було відокремлено сім літрів водної фази, які

екстрагували етилацетатом (2х2л). У цей момент межа поділу фаз стала видимою. Об'єднані органічні екстракти промили 1н. NaOH (6 х 1л) (водна фаза мала рН 6,6) і розсолем (3 х 1л). Коричневі органічні екстракти були сконцентровані під зниженим тиском (температура бані 35°C, 36 Тор (4,8кПа)), приблизно, 10год., у результаті чого було одержано 569г цільової сполуки у вигляді сирого коричневого масла, чистота якого за даними HPLC-хроматографії становила 82%.

За даними газового хроматографічного (GC) аналізу вміст залишкового етилацетату становив 3%. KF: 0,25%. Результати ^1H і ^{13}C ЯМР відповідали опублікованим даним. Головною домішкою був пара-регіоізомер.

М. Суміш 1-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)пропан-2-ону (183г) і карбонату калію (100г) у метанолі (1л) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3год. Після цього реакційну суміш охолодили і випарили у вакуумі, видаливши головну частину метанолу. До залишку додали етилацетат (1л), відфільтрували і промили водою. Відокремлений водний шар нейтралізували додаванням 2н. розчину HCl, і екстрагували етилацетатом (2 х 500мл). Об'єднані органічні екстракти промили розсолем, просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши тверду речовину коричневого кольору. Тверду речовину розтерли в порошок з діетиловим етером і відфільтрували, одержавши 1-(2-фтор-3-метокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он (121г, 71%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 228,2$.

Н. Суміш 1-(2-фтор-3-метокси-6-нітрофеніл)пропан-2-ону з попередньої стадії (454мг, 21ммоль) і хлориду піридинію (0,9г, 7,8ммоль) перемішали при 180°C протягом 75хв. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, додали 1н. HCl (3мл), етилацетат (10мл) і відфільтрували. Фільтрат промили розсолем (2х), просушили і випарили у вакуумі, одержавши 1-(2-фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он (410мг, 96%) у вигляді твердої речовини сірого кольору, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 214$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,37 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 6,95 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H, J= 9,35 Гц).

О. 1-(2-фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он з попередньої Стадії (50г, 0,234моль) помістили у 2-літрову круглодонну колбу. Додали воду (1л), і жовту суспензію перемішали при кімнатній температурі. Додали одразу всю кількість дітроніту натрію (225г, 5,5екв.), реакційну суміш перемішали і залишили при температурі <30°C доти, аж поки HPLC-аналіз не показав відсутність вихідного матеріалу (як правило, менш, ніж за 1год.). По завершенні реакції реакційну суміш охолодили до 0°C і рижувато-коричневий твердий продукт відфільтрували. Вологий продукт просушили при <50°C під атмосферним тиском, одержавши 4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ол (31,4г, вихід 81%), котрий був виділений у вигляді кристалічного рижувато-коричневого порошку. Продукт мав HPLC-чистоту >99,8. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,8 (с, 1H), 6,9 -6,7 (м, 2H), 6,2 (с, 1H), 4,7 (с, 1H), 2,4 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 145,7, 143,4, 137,5, 136,7, 134,4, 120,1, 112,7, 106,8, 95,4, 13,3.

Крім того, 1-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)пропан-2-он перетворювався на зазначену в назві сполуку за допомогою описаного нижче альтернативного процесу.

Р. 1-(3-Бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-он

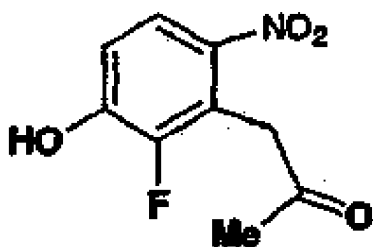
До розчину 1-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)пропан-2-ону (2,5г, 82% чистоти за даними HPLC-аналізу, 9,54ммоль) додали бензиловий спирт (2,5мл) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,07г, 25,58ммоль). Утворену таким чином реакційну суміш нагріли до 100-110°C і перемішували протягом 4год. доти, аж поки HPLC-хроматографія не показала, що реакція пройшла повністю. По охолодженню до кімнатної температури до реакційної суміші розбавили дихлорметаном (18мл), і суміш нейтралізували до рН 6-7 додаванням 1н. HCl. Шари розділили, а органічну фазу промили розсолем і об'єднали. При перемішуванні до органічної фази додали гептан (30-25мл), при цьому почалася кристалізація. Утворену суспензію охолодили до 0-5°C і перемішали ще протягом 1год. Після цього суспензію відфільтрували, а осад на фільтрі промили гептаном. Жовто-коричневу тверду речовину, що утворилася, просушили у вакуумі при 50°C протягом 12-15год., одержавши 1,6г цільової сполуки чистотою 95% (HPLC-хроматографія). Умови HPLC-хроматографії: колонка - YMC Pack C₁₈ 3μm 4,6x50mm; розчинник А: 0,05% TFA в MeOH:вода (20:80); розчинник В: 0,05% TFA в MeOH:вода (20:80); довжина хвилі: 254nm; витрата: 3мл/хв.; час градієнта: 3хв.; остаточний %В: 100; початкове витримування: 0,5хв.; початковий %В: 0; типовий час витримування: SM (вихідний), 1,2хв.; продукт 2,2-2,3хв.

Q. 4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ол

До розчину сполуки Р з попередньої стадії (20,00г, 66,03,30ммоль) у метанолі в атмосфері азоту (300 л) при кімнатній температурі, у неосвітлених умовах додали 10% Pd/C (2,0г) і форміат амонію (60,0г, 0,95ммоль). Реакційну суміш перемішали протягом 3,5год., а потім додали етилацетат (200мл) і відфільтрували через шар целіту із силікагелем. Залишок очищали у способи, описані нижче.

Після концентрування у вакуумі отриманий залишок очистили за допомогою хроматографії, елюент 30% етилацетат/гексан, після розтирання в порошок із сумішшю дихлорметан/гексан, одержавши цільову сполуку (7,32г, 67%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Після концентрування у вакуумі залишок розчинили в дихлорметані, перепустили через подушку силікагелю і промили дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в назві сполуку (6,66г, 61%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

1-(3-Бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-он перетворювався на 1-(2-фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он за допомогою таких двох альтернативних процесів.



1-(2-Фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он

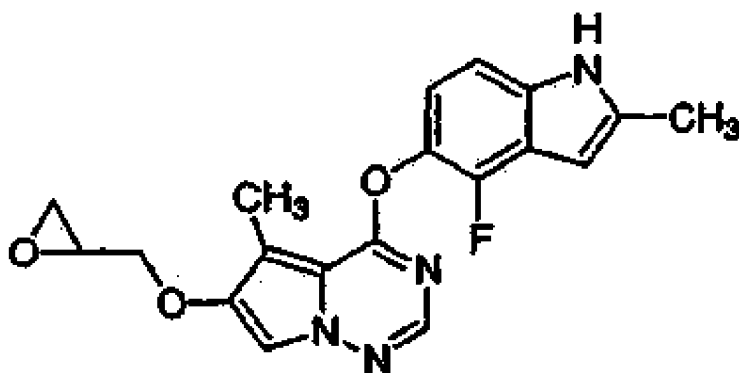
Процес R-1. До розчину 1-(3-бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-ону (3,03г, 10ммоль) в оцтовому ангідриді (5мл) й оцтовій кислоті (5мл) при кімнатній температурі додали бромістоводневу кислоту (48% водний розчин, 3мл). Реакційну суміш гріли при 100°C протягом 30хв., а потім охолодили до кімнатної температури. До цієї суміші при перемішуванні додали 10мл гексану. Розчин декантували і концентрували. До залишку додали етилацетат (50мл), і розчин промили розсолем (3 x 20мл). Органічний шар просушили і випарили у вакуумі, одержавши 1-(2-фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он (1,70г, 80%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки. LC/MS: (M+H)⁺ = 213,2.

Процес R-2. Суміш 1-(3-бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-ону (65,0г, 0,214моль) і хлориду піридинію (60,74г, 0,526моль) перемішали при 180°C протягом 1год., охолодили до кімнатної температури, додали до неї 3н. HCl (100мл) і етилацетат (500мл) і відфільтрували. Водний шар екстрагували етилацетатом (2х), і об'єднані органічні екстракти промили, просушили (MgSO₄), відфільтрували через подушку силікагелю і випарили у вакуумі. Залишок знебарвили активованим вугіллем у метанолі, відфільтрували і концентрували у вакуумі, одержавши 1-(2-фтор-3-гідрокси-6-нітрофеніл)пропан-2-он (37г, 81%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 213,2.

Інакше 1-(3-бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-он можна циклізувати в 5-бензилокси-4-фтор-2-метил-1Н-індол, як описано нижче, з наступним його дебензилюванням, як описано вище.

S. Суміш 1-(3-бензилокси-2-фтор-6-нітрофеніл)пропан-2-ону (9,09г, 30ммоль) і нікелю Ренея (~5г) у метанолі (100мл) нагріли до 40°C і до нього по краплях при інтенсивному перемішуванні протягом 30хв. додали розчин гідазину в метанолі (15мл). Після перемішування протягом 1год. реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт і концентрували. Сирий продукт перепустили через шар силікагелю з елюванням дихлорметаном і випарили у вакуумі, одержавши 5-бензилокси-4-фтор-2-метил-1Н-індол (6,1г, 80%) у вигляді жовтуватого масла. LC/MS; (M+H)⁺ = 256,3⁺.

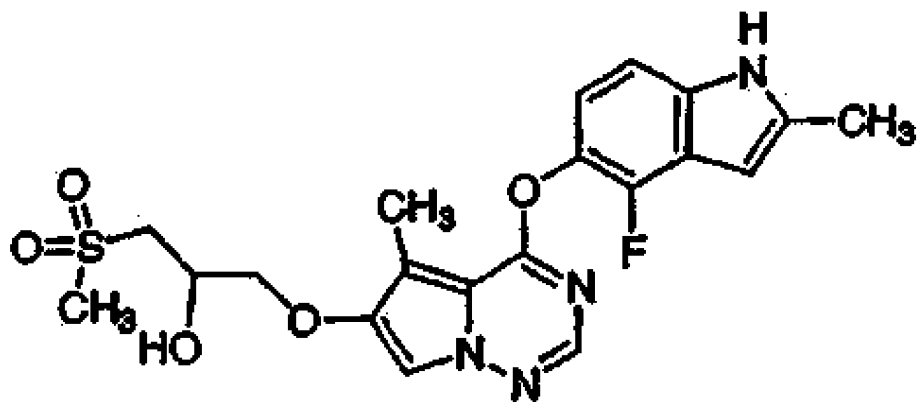
Приклад 2



4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-оксиранілметоксипірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин

Суміш 4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин-6-олу (Приклад 1), (200мг, 0,64ммоль), епіхлоргідрину (297мг, 3,21ммоль) і карбонату калію (445мг, 3,21ммоль) у DMF (1мл) перемішали при 50°C протягом 6год. Після охолодження до кімнатної температури і концентрування у вакуумі сирий продукт очистили за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні 50% етилацетатом в гексані, одержавши зазначену в назві сполуку (190мг, 81%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. MS: (M+H)⁺ = 369.

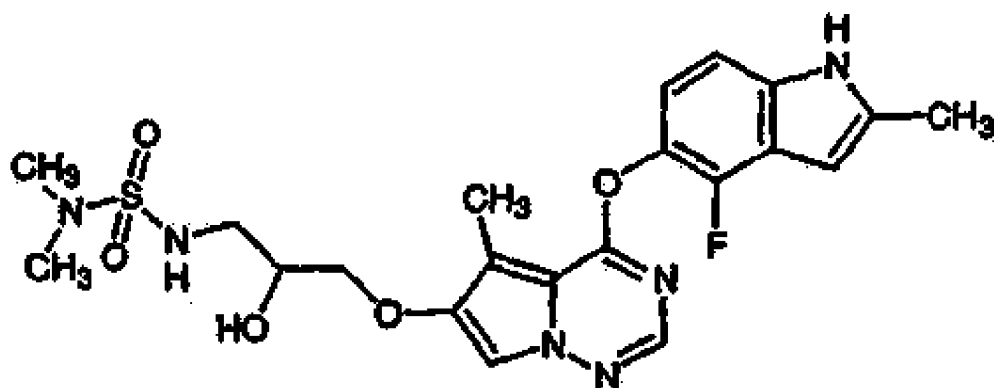
Приклад 3



1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил пірол
[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метансульфонілпропан-2-ол

Суміш із Прикладу 2 (10мг, 0,027ммоль) і метансульфінату натрію (120мг, 85%, 1,0ммоль) в DMSO гріли при 105°C протягом 1год. Після цього суміш концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні 5% метанолом в етилацетаті, отримавши зазначену в назві сполуку (5,5мг, 45%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 449,3.

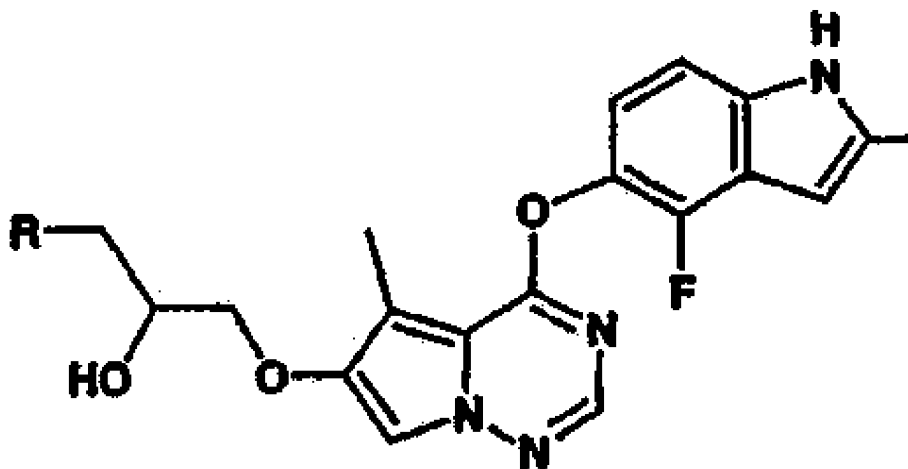
Приклад 4



1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил пірол
[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-(диметиламіносульфоніл)амінобутан-2-ол

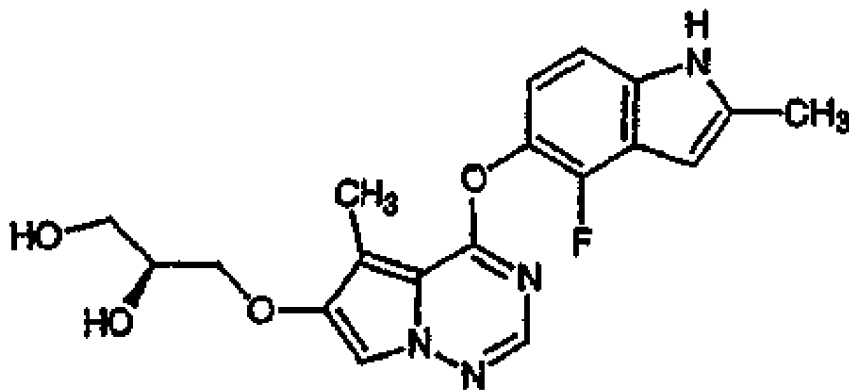
Суміш із Прикладу 2 (40мг, 0,11ммоль), N,N-диметилсульфаміду (94мг, 0,66ммоль) і карбонату калію (91мг, 0,66ммоль) в DMF (0,5мл) перемішали при 80°C протягом 1,5год. Після додавання дихлорметану суміш відфільтрували і випарили у вакуумі. Сирий продукт очистили препаративною HPLC-хроматографією з наступною хроматографією на силікагелі, елюент 10% метанол в етилацетаті, одержавши зазначену в назві сполуку (13,7мг, вихід 25%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 493,1.

Перелічені нижче сполуки були одержані згідно з процесом, аналогічним процесу одержання сполуки Прикладу 4, при використанні підходящих нуклеофілів, зазначених в таблиці.



Прикл. №	R	Назва	LC/MS	Вихід, %
5		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-(аміносульфоніл)амінобутан-2-ол	465	29
6		N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-2-гідроксипропіл}метансульфонамід	464	29
7		1-(2-Етилімідазол-1-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол	465	33
8		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-(2-метилімідазол-1-іл)пропан-2-ол	451	80
9		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-імідазол-1-ілпропан-2-ол	437	50
10		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,4]триазол-1-ілпропан-2-ол	438	45
11		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-(піридин-3-ілокси)пропан-2-ол	464	76
12		1-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]-2-гідроксипропіл}піролідин-2-он	453	12

Приклад 13

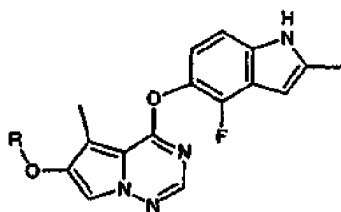


(2*S*)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1*H*-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол

Суміш сполуки Прикладу 1 (45мг, 0,14ммоль), *S*-(-) гліцидолу (330мг, 4,2ммоль) і триетиламіну (5мкл) в етанолі (15мл) гріли при 75°C протягом 2год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою хроматографії на силікагелі, елюент 100% етилацетат, одержавши зазначену в назві сполуку (26мг, вихід 48%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 387,2.

Перелічені нижче сполуки були одержані із сполуки Прикладу 1 при використанні процесу, аналогічного процесу одержання сполуки Прикладу 13, і відповідних епоксидів. При одержанні сполук Прикладів 15 і 16

використовували відповідний хіральний пропіленоксид (10екв). При одержанні сполук Прикладів 17 і 18 був застосований відповідний хіральний гліцидилметиловий естер (7екв.).



Прикл. №	R	Назва	MS(M+H) ⁺	Вихід, %
14		(2R)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діол	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-ол	371	54
17		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2-ол	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2-ол	401	46

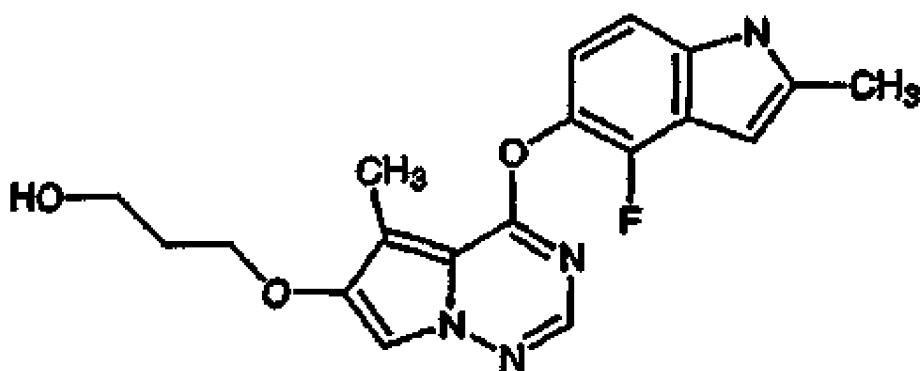
Елементний аналіз сполуки Прикладу 14. Розрахунок для C₁₉H₁₉FN₄O₄: C - 59,06%, H - 4,95%, N - 14,50%; вимірювання: C - 58,96%, H - 4,96%, N - 14,43%. HRMS (мас-спектрометрія високого розрізнення), (M+H)⁺: 387,1455.

Елементний аналіз сполуки із Прикладу 15. Розрахунок для C₁₉H₁₉FN₄O₃: C - 61,61%, H - 5,17%, N - 15,12%, F - 5,13%; вимірювання: C - 61,35%, H - 5,06%, N - 14,99%, F - 4,88%. HRMS, (M+H)⁺: 371,1522.

Елементний аналіз сполуки Прикладу 17. Розрахунок для C₂₀H₂₁FN₄O₄: C - 59,99%, H - 5,28%, N - 13,99%; вимірювання: C - 60,19%, H - 5,12%, N - 13,91%. HRMS (M+H)⁺: 401,1638.

Елементний аналіз сполуки із Прикладу 18. Розрахунок для C₂₀H₂₁FN₄O₄: C - 59,99%, H - 5,28%, N - 13,99%; вимірювання: C - 59,98%, H - 5,23%, N - 13,88%. HRMS, (M+H)⁺: 401,1621.

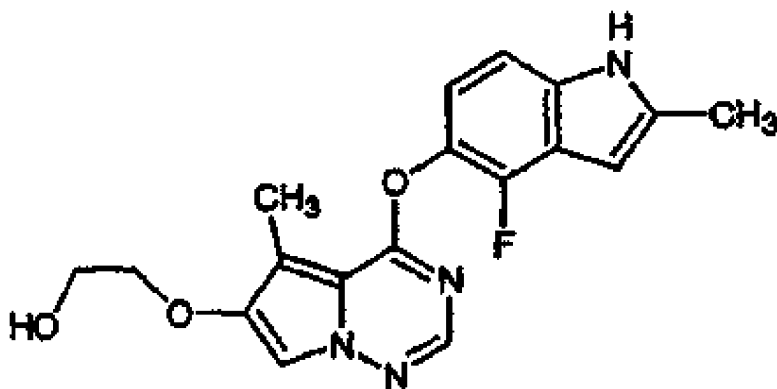
Приклад 19



3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1-ол

Суміш сполуки Прикладу 1 (50мг, 0,16ммоль), 3-бром-1-пропанолу (100мкл, 1,1 моль) і карбонату калію (100мг, 0,72ммоль) в ацетонітрилі (1,5мл) перемішували протягом ночі при 35 °С. Суміш відфільтрували, концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням 30% етилацетатом у дихлорметані, одержавши зазначену в назві сполуку (26мг, вихід 39%) у вигляді твердої речовини світло-бежевого кольору. MS ((M+H)⁺: 371.

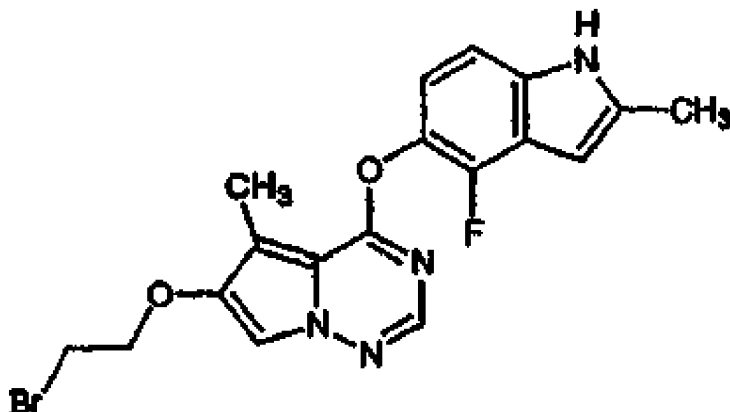
Приклад 20



2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ілокси]етанол

Сполуку Прикладу 1 привели у взаємодію з брометанолом (13екв.) аналогічно процесу одержання сполуки Прикладу 19. У результаті була отримана сполука (вихід 49%), зазначена в назві даного Прикладу. LC/MS; (M+H)⁺ = 357.

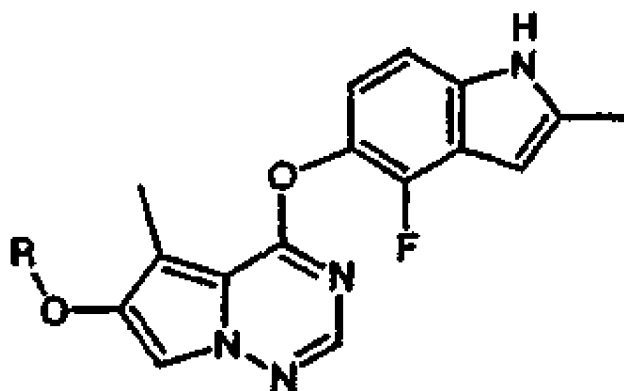
Приклад 21



6-(2-Брометокси)-4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин

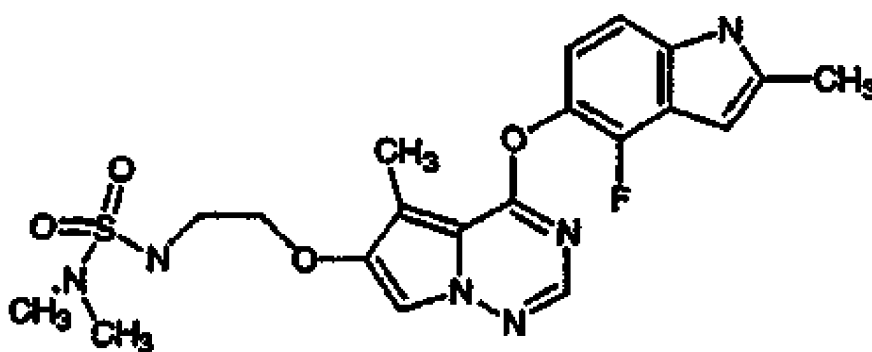
Суміш сполуки Прикладу 1 (300мг, 0,96ммоль), 1,2-диброметана (1,5мл, 17,4ммоль) і карбонату калію (1,0г, 7,2ммоль) в ацетонітрилі (10мл) гріли при 50°С протягом 6год. Після цього додали дихлорметан, відфільтрували і випарили у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням 10% етилацетатом у дихлорметані, одержавши зазначену в назві сполуку (405мг, 100%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 419.

Перелічені нижче сполуки були одержані у відповідності з процесом одержання сполуки Прикладу 21 при використанні відповідних бромідів.



Прикл. №	R	Назва	LC/MS; MS(M+H) ⁺	Вихід, %
22		6-(3,3-Диметоксипропокси)-4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин	415	81
23		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метансульфонілпропан-2-он	447,4	10

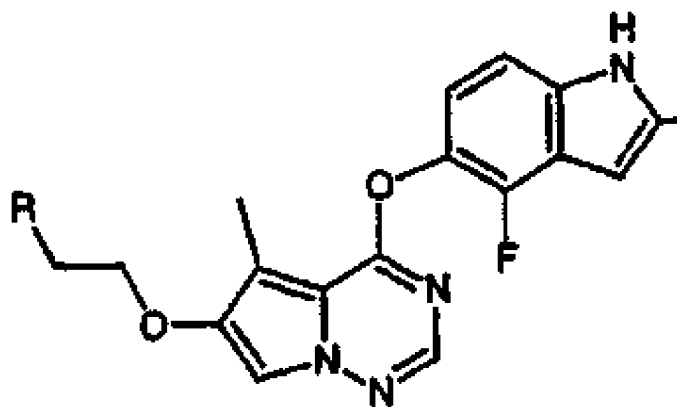
Приклад 24



N-[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]](диметиламіносульфоніл)етиламін

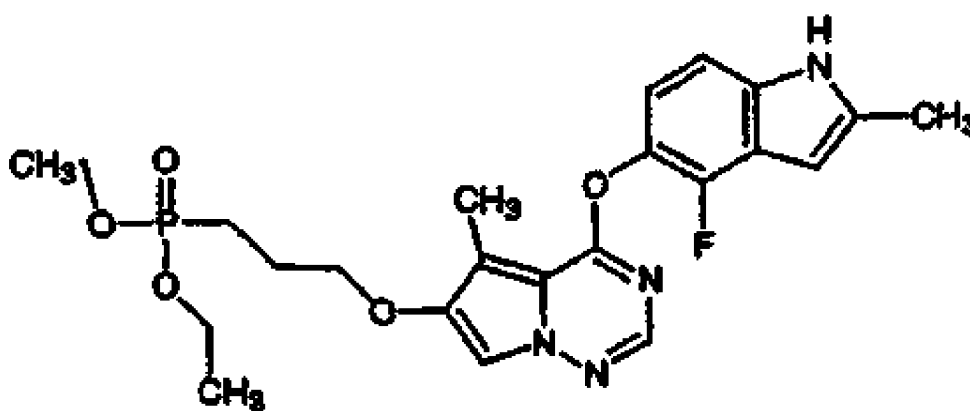
Суміш сполуки Прикладу 21 (80мг, 0,19ммоль), N,N-диметилсульфаміду (150мг, 1,2ммоль) і карбонату калію (400мг, 2,9ммоль) в DMF (1,5мл) в атмосфері аргону перемішали при 80°C протягом 2год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, додали CH₂Cl₂, відфільтрували і концентрували. Сирий продукт очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши зазначену в назві сполуку (48мг, вихід 55%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 463,2.

Перелічені нижче сполуки були одержані у відповідності з процесом одержання сполуки Прикладу 24 при використанні підходящих нуклеофілів. Для одержання сполуки Прикладу 27 використовували формілсечовину.



Прикл. №	R	Назва	LC/MS MS(M+H) ⁺	Вихід, %
25		N-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]}(аміносульфоніл)етиламін	435	31
26		N-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}метансульфонамід	434	67
27		N-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}формагід	384	75

Приклад 28



Діетиловий естер

{3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}фосфонової кислоти

А. 6-(3-Бромпропокси)-4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин

До розчину сполуки Прикладу 1 (40мг, 0,13ммоль), 3-бром-1-пропанолу (36мг, 0,26ммоль) і трифенілфосфіну (68мг, 0,26ммоль) в атмосфері аргону при температурі 0°C додали DEAD (45мг, 0,26ммоль). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 3год. і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням 20% етилацетатом у дихлорметані, отримавши в результаті сполуку А (37мг, 66%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 357.

В.

Діетиловий

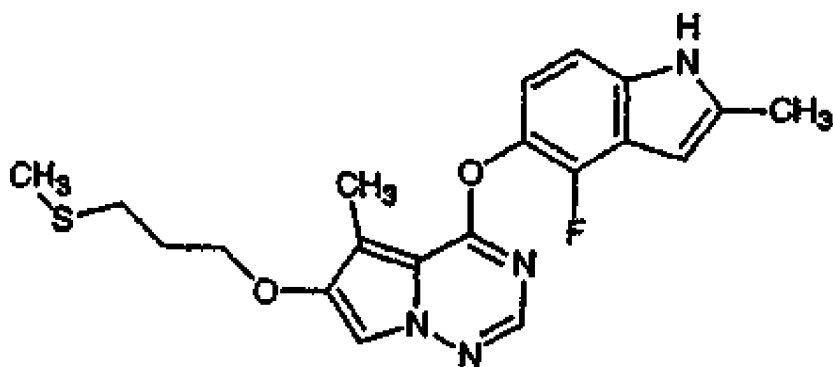
естер

{3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}фосфонової кислоти

Розчин сполуки А (8мг, 0,018ммоль) в триетилфосфіті (0,5мл) гріли при 110°C протягом ночі. Сирий продукт

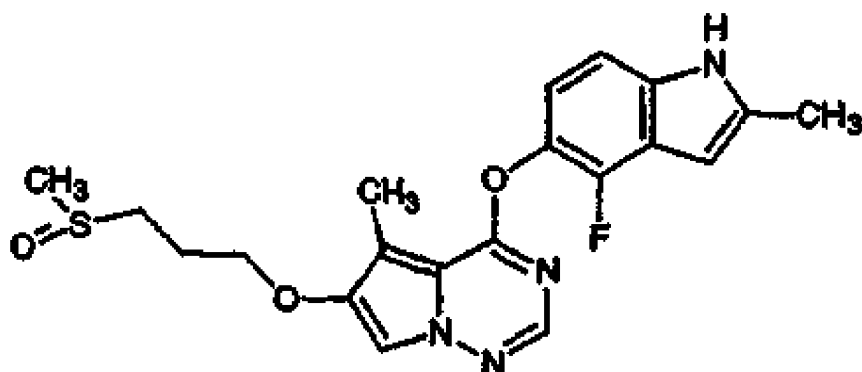
очистили за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом і 10% розчином метанолу в етилацетаті, одержавши зазначену в назві сполуку (7мг, 79%) у вигляді світлого масла. MS: (M+H)⁺ = 491.

Приклад 29



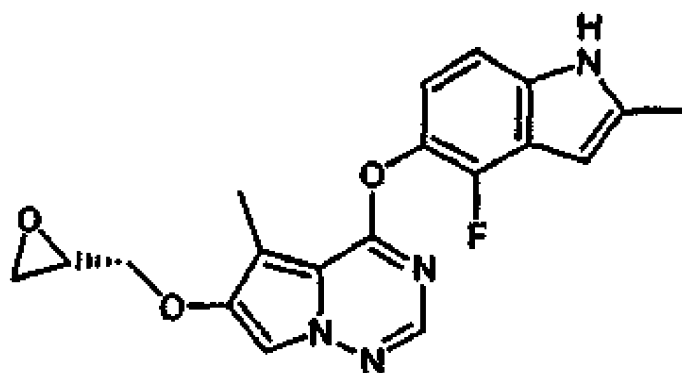
4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-метилсульфанілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин
Зазначену в назві сполуку одержали (32%) згідно з процесом одержання сполуки Стадії А Прикладу 28, за винятком того, що як спирт використовували 3-метилтіо-1-пропанол. LC/MS; (M+H)⁺ = 400.

Приклад 30



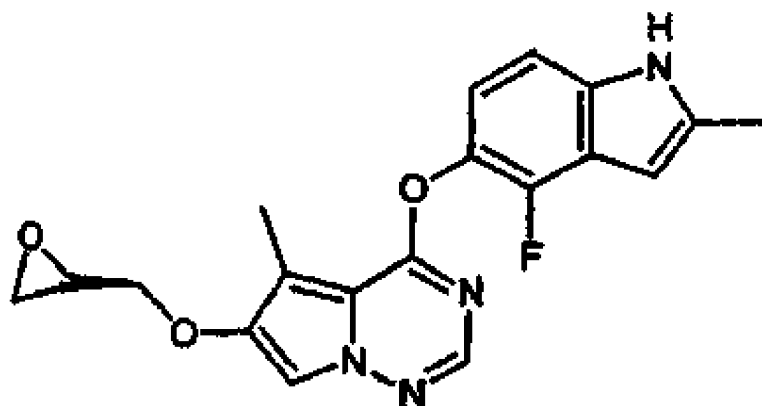
4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-метансульфінілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин
До розчину сполуки Прикладу 29 (25мг, 0,0625ммоль) у дихлорметані при температурі 0°C додали м-CPBA (77%, 14мг, 0,0625ммоль). Суміш перемішали при температурі 0°C протягом 30хв. і до неї додали трифенілфосфін (5мг, 0,019ммоль). Після цього перемішали при температурі 0°C ще 30хв. Далі реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши зазначену в назві сполуку (11мг, вихід 42%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 417.

Приклад 31

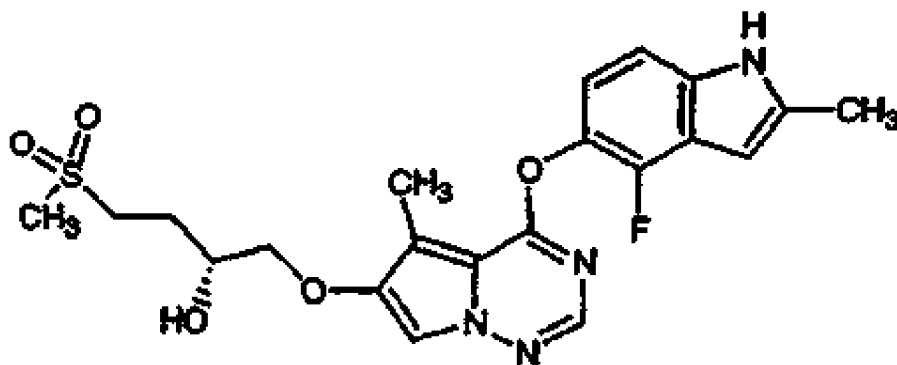


(2S)-4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-оксиранілметоксипірол[2,1-f][1,2,4]триазин
Суміш сполуки Прикладу 1 (311мг, 1ммоль), (2S)-(+)-гліцидилнозилату (311мг, 1,2ммоль) і K₂CO₃ (200мг, 1,45ммоль) у DMF (3мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 4год. До суміші додали етилацетат і відфільтрували тверду фазу. Фільтрат промили розсоллом, просушили і концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (силікагель, 50% етилацетат в гексані), одержавши зазначену в назві

сполуку (340мг, вихід 92%). LC/MS; (M+H)⁺ = 369,1.
Приклад 32



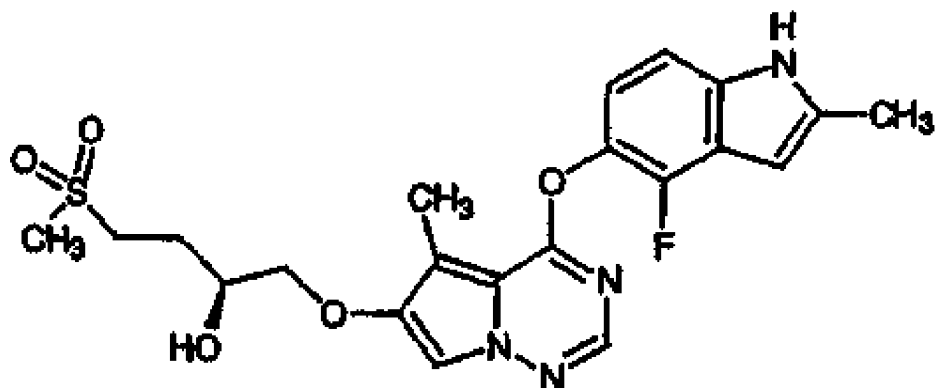
(2R)-4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-оксиранілметоксипірол[2,1-f][1,2,4]триазин
Зазначену в назві сполуку одержали, використовуючи реакцію сполуки Прикладу 1 з
(2R)-(+)-гліцидилнозилатом аналогічно описаному для процесу одержання сполуки Прикладу 31. LC/MS; (M+H)⁺
= 369,2.
Приклад 33



(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол
[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансульфонілбутан-2-ол

До розчину диметилсульфону (282мг, 3ммоль) в THF (2мл) в атмосфері аргону при температурі -78°C додали
н-бутиллітій (1,6М в гексані, 1,12ммоль). Реакційну суміш перемішали при температурі -78°C протягом 10хв., і
додали сполуку Прикладу 32 (30мг, 0,08ммоль) Утворену суміш залишили перемішуватися при температурі 0°C
протягом 30хв., розбавили дихлорметаном і промили 1% розчином NaH₂PO₄. Сирий продукт очистили
препаративною HPLC-хроматографією, одержавши зазначену в назві сполуку (20мг, 53%) у вигляді твердої
речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 463,2.

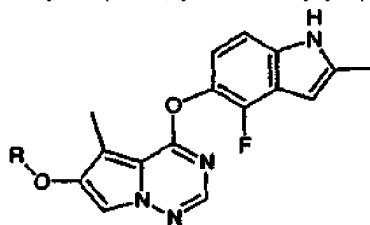
Приклад 34



(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансульфонілб
утан-2-ол

Сполуку Прикладу 31 перетворили на зазначену в назві сполуку, використовуючи процес, описаний для
випадку одержання сполуки Прикладу 33 (40%). LC/MS; (M+H)⁺ = 463,2.

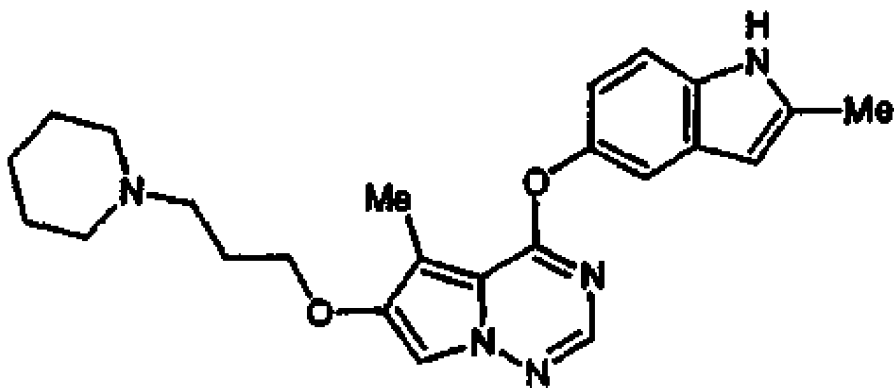
Нижче перелічені сполуки, які були одержані шляхом приведення у взаємодію відповідних хіральних епоксидів, сполуки Прикладу 31 і Прикладу 32, з триазилами у відповідності з процесом, аналогічним використовуваному для перетворення сполуки Прикладу 2 на сполуку Прикладу 4.



Прикл. №	R	Назва	LC/MS MS(M+H) ⁺	Вихід, %
35		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,4]триазол-1-ілпропан-2-ол	438,2	17
36		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,4]триазол-4-ілпропан-2-ол	438,1	6,7

Прикл. №	R	Назва	LC/MS MS(M+H) ⁺	Вихід, %
37		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,3]триазол-1-ілпропан-2-ол	438,2	39
38		(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,3]триазол-2-ілпропан-2-ол	438,1	30
39		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,4]триазол-4-ілпропан-2-ол	438,3	8
40		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,4]триазол-1-ілпропан-2-ол	438,2	34
41		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,3]триазол-1-ілпропан-2-ол	438,2	24
42		(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-[1,2,3]триазол-2-ілпропан-2-ол	438,1	24

Приклад 43



5-Метил-4-(2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин

А. 5-Метил-4-фенокси-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин

До суміші 5-метил-4-феноксипірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-олу (1,47г, 6,1ммоль, процес одержання описаний у Міжнародній заявці [WO 0071129]), 1-піперидинпропанолу (1,74г, 12,2ммоль) і трифенілфосфіну (3,2г, 12,2ммоль) у тетрагідрофурани (20мл) при температурі 0°C в атмосфері аргону додали DEAD (1,9мл, 12,2ммоль). Утворену суміш перемішали при температурі 0°C протягом 30хв., а потім при кімнатній температурі протягом 1год. Видалили у вакуумі леткі речовини. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці із силікагелем, елюент 5% (2М NH₃ в MeOH)/20% етилацетату/CH₂Cl₂, одержавши цільовий продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (1,6г, вихід 72%). MS: (M+H)⁺ = 367.

В. 5-Метил-4-гідрокси-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин

Суміш одержаної як описано вище сполуки А (1,7г, 5,05ммоль) у водному розчині HCl (1н., 15ммоль) гріли при 70°C протягом 3год. Розчинник випарили у вакуумі. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії [силікагель, 2М NH₃ у MeOH/EtOAc=2/8 (об/об)], отримавши 5-метил-4-гідрокси-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин (1,1г, вихід 75%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 291.

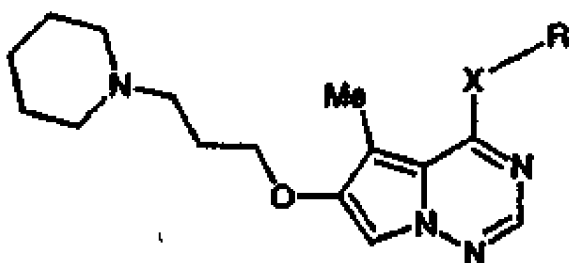
С. 4-Хлор-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин

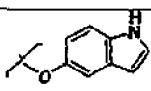
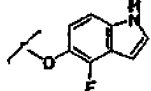
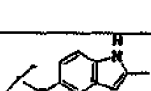
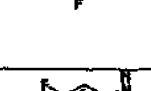
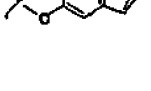
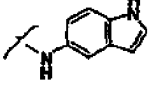
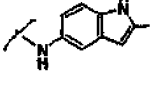
Розчин сполуки В (0,45г, 1,55ммоль) у POCl₃ (8мл) перемішали при 80°C протягом 5год. Леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розчинили в дихлорметані, і розчин послідовно промили охолодженим на льоду розчином NaHCO₃ і розсоллом, і відфільтрували. Фільтрат концентрували, одержавши 4-хлор-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин (0,47г, вихід 98%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 309.

Д. 5-Метил-4-(2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин

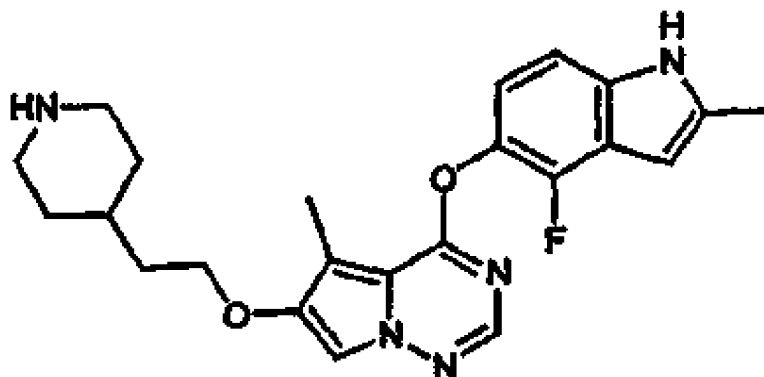
Суміш сполуки С (40мг, 0,13ммоль), 2-метил-5-гідроксііндолу (40мг, 0,27ммоль) і K₂CO₃ (100мг, 0,72ммоль) у DMF (1мл) гріли при 80°C протягом 2год. Осад відфільтрували, промили CH₂Cl₂, і фільтрат концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці [силікагель, 20% NH₃ (2М у суміші MeOH)/етилацетат], одержавши зазначену в назві сполуку (24мг, вихід 44%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LC/MS; (M+H)⁺ = 420,2.

Перелічені нижче сполуки були одержані за допомогою процесу, аналогічного процесу одержання сполуки Прикладу 43, при використанні відповідного гідроксііндолу або аміноіндолу.



Прикл. №	X-R	Назва	LC/MS MS(M+H) ⁺	Вихід, %
44		4-(1H-Індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин	406	30
45		4-(4-Фтор-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин	424	26
46		4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин	438	25
47		4-(6-Фтор-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин	438	33
48		(1H-Індол-5-іл)[5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]амін	405	21
49		(2-Метил-1H-індол-5-іл)[5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]амін	419	34
50		(2,3-Диметил-1H-індол-5-іл)[5-метил-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]амін	433	27

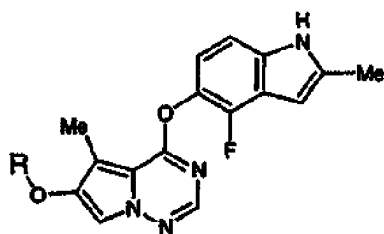
Приклад 51



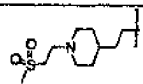
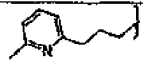
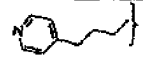
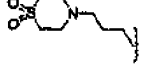
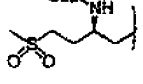
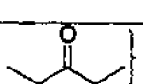
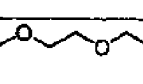
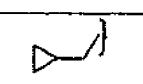
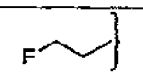
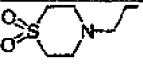
4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-піперидин-4-ілетокси)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин

До розчину трифенілфосфіну (168мг, 0,640ммоль) в THF (1,5мл) при температурі 0°C повільно додали DEAD (76мкл, 0,48ммоль). Перемішали протягом 5 хвилин, додали 4-піперидинетанол (0,48ммоль), і утворену суміш перемішали ще протягом 5 хвилин. Потім додали сполуку Прикладу 1, і реакційну суміш повільно відігріли до кімнатної температури і перемішали протягом 18год. Концентрували у вакуумі і очистили препаративною HPLC-хроматографією, а потім колоночною флеш-хроматографією. Додали 1н. водний розчин HCl, і суміш концентрували у вакуумі, одержавши (30мг, 74%) твердої речовини рожевуватого кольору. MS: (M+H)⁺ = 424,23.

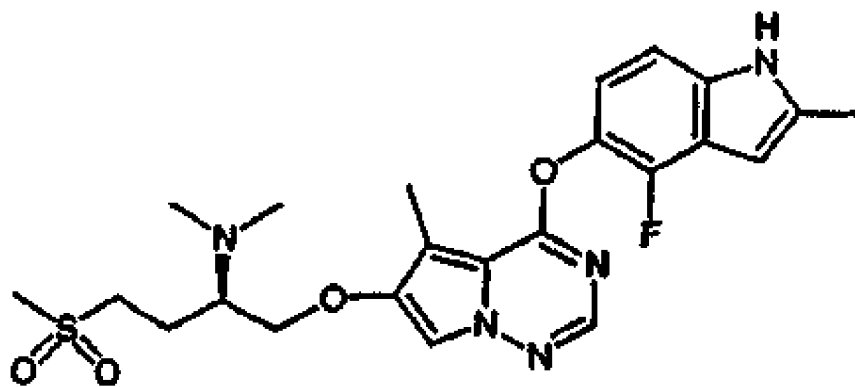
Нижче перелічені сполуки, одержані у відповідності з процесом, аналогічним процесу одержання сполуки Прикладу 51, приведенням у взаємодію сполуки Прикладу 1 з відповідним спиртом.



Прикл. №	R	Назва	Вихід, %	LC/MS MS(M+H) ⁺
52		4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-морфолін-4-іл-етокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин	71	426,3
53		{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}диметиламін	34	398,2
54		4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин	48	438,2
55		4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-метилсульфанілетокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин	43	387,2
56		{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}метиламін	66	370,2
57		1-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}піролідин-2-он	42	424,13
58		5-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пентан-2-он	13	397,30

59		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-6-{2-[1-(2-метансульфонілетил)піперидин-4-іл]етокси}-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	13	530,0
61		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метил-6-[3-(6-метилпіридин-2-іл)пропокси]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	28	446,2
62		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піридин-4-ілпропокси)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	33	432,2
63		6-[3-(1,1-Діоксо-1 <i>l</i> 6-тіоморфолін-4-іл)пропокси]-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	45	488,2
64		Бензиловий естер {1-[4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілоксиметил]-3-метансульфонілпропіл}карбамінової кислоти	41	596,3
65		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-тіофен-2-ілетокси)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	50	432,2
66		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-ілокси]бутан-2-он	8	383,2
67		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-6-{2-(2-метоксиетокси)етокси}-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	13	415,3
68		6-Циклопропілметокси-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	68	376,2
69		6-(2-Фторетокси)-4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	8	359,2
70		6-[2-(1,1-Діоксо-1 <i>l</i> 6-тіоморфолін-4-іл)етокси]-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	51	474,2

Приклад 71

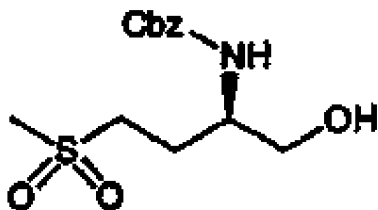


{1-4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілоксиметил]-3-метансульфонілпропіл}диметиламін

Стадія А. До розчину сполуки Прикладу 64 (20мг, 0,0336ммоль) в суміші DMF/THF (1:1,1мл) при температурі 0°C додали NaH (1мг, 0,0336ммоль), і утворену суміш перемішали протягом 20хв. Потім додали йодистий метил (0,2мл, надлишок) і реакційну суміш перемішали ще протягом 30хв., вилили в суміш води (20мл) і хлористого метилену (20мл) і шари розділили. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (10мл), а об'єднані органічні екстракти просушили над Na₂SO₄, відфільтрували, сконцентрували у вакуумі і використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія В. До продукту, отриманому на попередній стадії, в DMF (1мл) додали NH₄CO₂H (21мг, 0,336ммоль) і 5% Pd/C (3мг), і реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 24год. Додали додаткову кількість NH₄CO₂H (21мг) і Pd/C (5мг), реакційну суміш гріли при 70°C протягом 15 хвилин, а потім перемішали при кімнатній температурі протягом 14 годин. Далі суміш відфільтрували через целіт (Celite®), промиваючи дихлорметаном (50мл). Фільтрат промили водою (20мл), просушили Na₂SO₄, відфільтрували і випарили у вакуумі. Залишок очистили препаративною HPLC- хроматографією, розчинили в дихлорметані (20мл) промили NaHCO₃ (20мл) і концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в назві сполуку (3,5мг, 21% у розрахунку на 2 стадії). MS: (M+H)⁺ = 490.

Проміжні продукти, потрібні для одержання сполуки Прикладу 64, були приготовані так, як описано нижче.

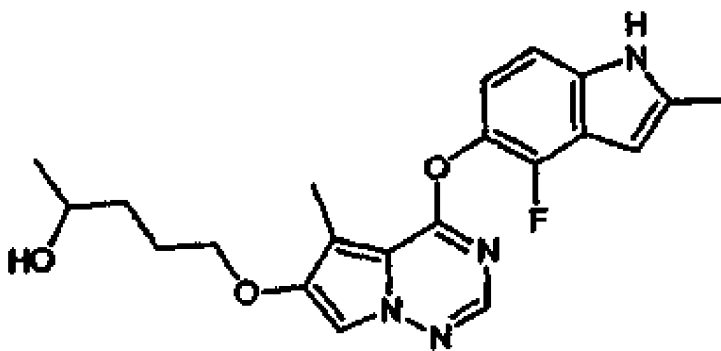


Бензиловий естер (1-гідроксиметил-3-метансульфонілпропіл)карбамінової кислоти

До розчину метилового естеру Cbz-L-метіоніну (500мг, 1,68ммоль) у MeOH (12мл) при температурі 0°C додали Охоне® (1,53г, 5,044ммоль) у воді (8мл). Льодяну баню відставили. Реакційну суміш перемішали протягом 1год., випарили у вакуумі для видалення летких речовин, а залишок вилили у суміш дихлорметану (50мл) з водою (50мл). Шари розділили, водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 x 40мл), і об'єднані органічні екстракти промили водою (40мл), просушили над MgSO₄, відфільтрували і випарили у вакуумі, одержавши 612мг продукту (вихід >100%), котрий використовували без додаткової очистки.

До розчину продукту, отриманого на попередній стадії (350мг), у дихлорметані (6мл) при температурі -78°C додали DIBAL (1,0М в гексані, 2,33мл, 2,33ммоль). Реакційну суміш перемішали протягом 1год., а потім при низькій температурі додали сегнетову сіль (насичений водний розчин, 10мл) і перемішали ще 1год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили в ділільну лійку, і шари розділили. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і об'єднані органічні екстракти просушили над Na₂SO₄, відфільтрували і випарили у вакуумі, одержавши суміш альдегіду і спирту у вигляді твердої речовини білого кольору. Цей продукт знов піддали реакції шляхом його розчинення в дихлорметані (6мл), охолодження до -78 °C і добавлення DIBAL-H (1,0М у гексані, 1,59мл, 1,41ммоль). Температуру реакційної суміші повільно, протягом 2год., довели до 0°C, додали до неї сегнетову сіль (насичений водний розчин, 10мл) і перемішали протягом ще 1год. при кімнатній температурі. Шари розділили, водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і об'єднані органічні екстракти просушили над Na₂SO₄, відфільтрували і випарили у вакуумі. Потім залишок розтерли в порошок із сумішшю дихлорметантуксан 1:2, одержавши бензиловий естер (1-гідроксиметил-3-метансульфонілпропіл)карбамінової кислоти (118мг, вихід 42%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

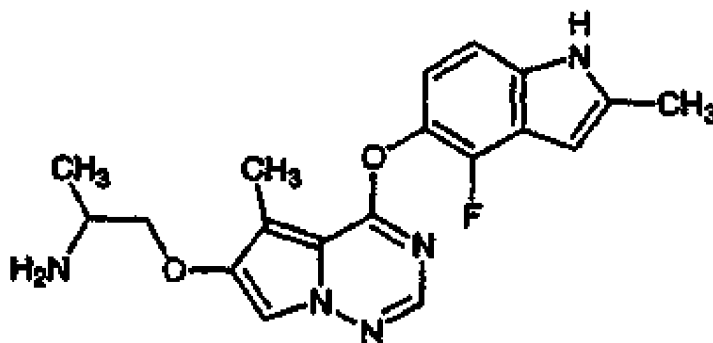
Приклад 72



5-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-пентан-2-ол

До розчину сполуки Прикладу 58 (16мг, 0,0404ммоль) в суміші THF (1мл) і MeOH (0,1мл) при температурі 0°C додали NaBH₄ (3мг, 0,0808ммоль), і реакційну суміш перемішали протягом 30хв. Після цього додали ще 5мг NaBH₄, і суміш продовжили перемішувати ще протягом 2год. при температурі 10 °С, а потім - 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили в суміш NaHCO₃ (20мл) з дихлорметаном (30мл). Шари розділили, а органічну фазу просушили, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок помістили на силікагель і очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (від 50% етилацетат/гексан до 100% етилацетату), одержавши зазначену в назві сполуку (10мг, вихід 63%). MS: (M+H)⁺ = 399,5.

Приклад 73



2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламін

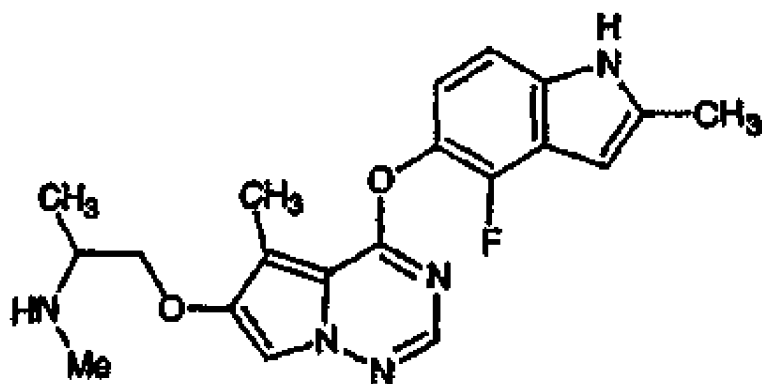
А. 1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-он

Суміш сполуки Прикладу 1 (3,1г, 10ммоль), хлорацетону (1,02г, 11 ммоль) і K₂CO₃ (4,1г, 30ммоль) в ацетоні (100мл) гріли при температурі 50°C протягом 6год. Суміш охолодили і концентрували, отримавши тверду речовину бежевого кольору, котру промили сумішшю етилацетату з дихлорметаном (1:1). Фільтрат очистили перепусканням через нетовсту подушку силікагелю, одержавши цільовий продукт (3,34г, вихід 91%) у вигляді твердої речовини світло-бежевого кольору. MS: (M+H)⁺ = 369.

В. 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-т][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламін

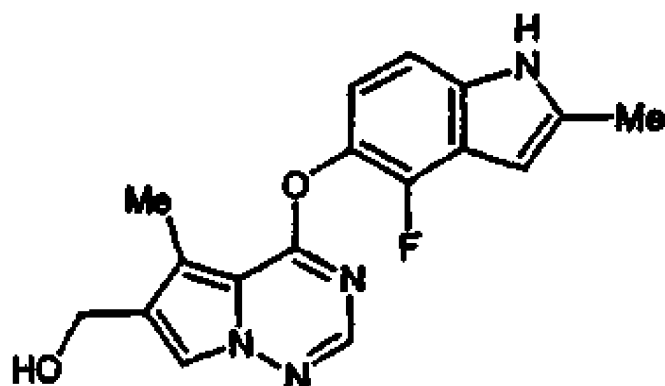
Суміш отриманої як описано вище сполуки А (56мг, 0,15ммоль), формиату амонію (100мг, 1,6ммоль), NaBH(OAc)₃ (84мг, 0,4ммоль), оцтової кислоти (0,2мл) і молекулярних сит (100мг) в THF (2мл) перемішали при кімнатній температурі протягом ночі. Додали нову порцію формиату амонію (100мг, 1,6ммоль) і NaBH(OAc)₃ (84мг, 0,4ммоль), і суміш перемішали ще протягом 5год. Осад відфільтрували, а фільтрат очистили препаративною HPLC-хроматографією. Потрібну фракцію ліофілізували, одержавши TFA сіль цільової сполуки (20мг, вихід 28%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 370.

Приклад 74



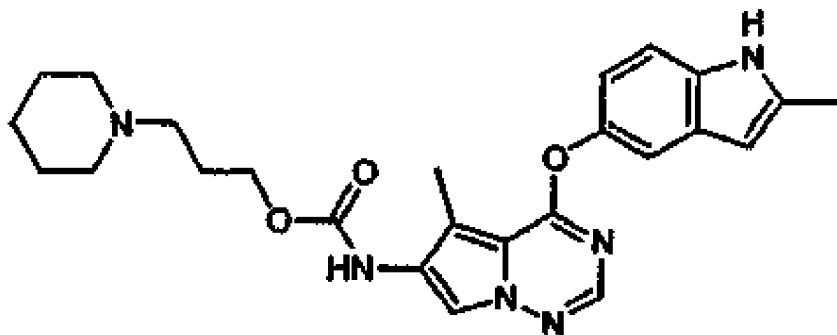
{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил пірол [2,1-*fj*][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетил}метиламін
Суміш сполуки А із Прикладу 73 (56мг, 0,15ммоль), метиламіну (2М в THF, 0,2ммоль), NaBH(OAc)₃ (42мг, 0,2ммоль), оцтової кислоти (20мкл) і молекулярних сит 3 Å (100мг) в THF (2мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 20год. Осад відфільтрували, і фільтрат очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши зазначену в назві сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (21мг, вихід 37%). MS: (M+H)⁺ = 384.

Приклад 75



[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*fj*][1,2,4]триазин-6-іл]метанол
До розчину етилового естеру
4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-*fj*][1,2,4]триазин-6-карбонової' кислоти (68мг, 0,19ммоль) у безводному хлористому метилі (2,0мл) при температурі -78°C в атмосфері аргону по краплях додали DIBAL (0,48ммоль, 0,48мл, 1,0М, 2,5екв.). Через 5 хвилин суміш відігріли до -15°C і залишили перемішуватися ще протягом 15 хвилин. Додали краплю етанолу для припинення реакції, а потім 1н. розчин гідроксиду натрію (0,2мл), 1,0мл етилацетату і 1,0мл THF. Через 30 хвилин суміш відфільтрували, відокремивши осад, що утворився. Фільтрат просушили, випарили у вакуумі і піддали хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю етилацетату в гексані 40-75% (градієнт). Виконавши концентрування бажаних фракцій, одержали зазначену в назві сполуку (39мг, 63%) у вигляді світлого масла. LC/MS: (M+H)⁺ = 327,3.

Приклад 76



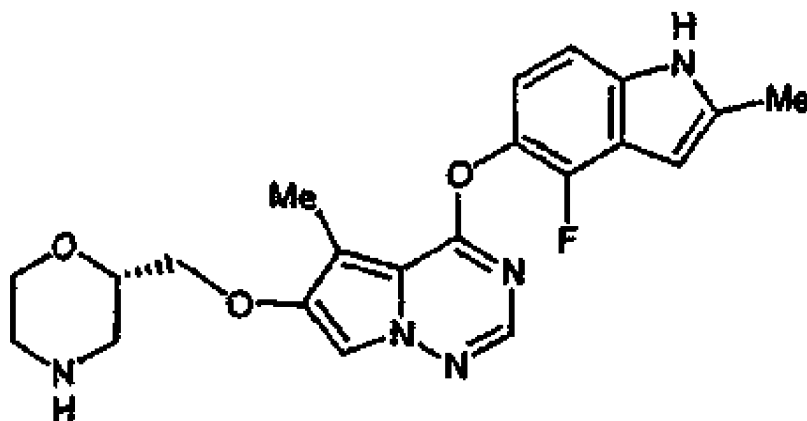
3-Піперидин-1-ілпропіловий естер
[5-метил-4-(2-метил-1Н-індол-5-ілокси)пірол[2,1-*fj*][1,2,4]триазин-6-іл]карбамінової' кислоти

А. До розчину метилового естеру 4-хлор-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (0,5г, 2,22ммоль) і 2-метил-5-гідроксііндолу (424мг, 2,9ммоль) в ацетонітрилі (10,0мл) в атмосфері аргону додали триетиламін (6,65ммоль, 0,93мл). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 17год., розчинник видалили у вакуумі, залишок піддали хроматографії на силікагелі з елююванням сумішшю етилацетату в гексані 20-30% (градієнт). Розчинник видалили у вакуумі, одержавши метиловий естер 5-метил-4-(2-метил-1Н-індол-5-ілокси)пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору (0,58г, 85%). LC/MS: (M+H)⁺ = 337,2.

В. До розчину сполуки А (575мг, 1,71ммоль) в піридині (20мл) додали йодид літію (17ммоль, 2,3г). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 45год., залишили охолоджуватися, і потім у вакуумі видалили піридин. Твердий залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією. Після видалення елюенту під вакуумом одержали 5-метил-4-(2-метил-1Н-індол-5-ілокси)пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонову кислоту (228мг, 41%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. LC/MS: (M+H)⁺ = 323,1.

С. До розчину сполуки В (35мг, 0,11ммоль) у діоксані (7мл) додали, приблизно, 5мг здрібнених молекулярних сит 4А, триетиламін (0,13ммоль, 18мкл) і DPPA (0,13ммоль, 28мкл). Суміш гріли в атмосфері аргону при температурі 50°C протягом 6год., а потім додали 3-піперидинпропанол (1,1ммоль, 156мг) у діоксані (2,0мл) і нагріли до 76°C, залишили перемішуватися протягом, приблизно, 16год. Реакційну суміш очистили препаративною HPLC-хроматографією. Отриманий продукт розчинили в етилацетаті (100мл) і промили 30мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, просушили, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Після цього масло піддали хроматографії на силікагелі з елююванням 1% триетиламіном, 10% метанолом у хлороформі, і розчинник видалили під вакуумом, одержавши зазначену в назві сполуку (9,2мг, 18%) у вигляді оранжевого масла. LC/MS (M+H)⁺ = 323,2.

Приклад 77



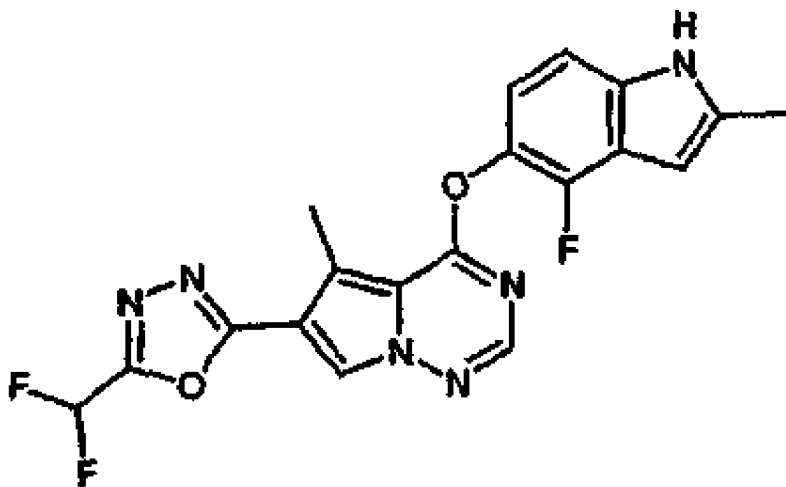
[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(морфолін-2-ілметокси)пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин

А. До розчину (2S)-4-трет-бутоксикарбоніл-2-гідроксиметилморфоліну (28,6мг, 0,13ммоль, процес одержання якого описаний у [Heterocycles (1993), 35(1), 105]) і триетиламіну (16мг, 0,16ммоль) у дихлорметані (0,5мл) при температурі 0°C додали метансульфонілхлорид (18мг, 0,157ммоль). Суміш перемішали при температурі 0°C протягом 1год., і до неї додали етилацетат (5мл). Суміш промили послідовно 1М розчином KHSO₄ і розсоллом. Органічний шар відокремили, просушили і концентрували, одержавши сирий продукт, 38мг (99%), у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без будь-якої додаткової обробки.

Суміш цієї сирої сполуки (38мг, 0,13ммоль), сполуки Прикладу 1 (45мг, 0,14ммоль) і K₂CO₃ (50МГ, 0,36ммоль) у DMF (0,5мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 48 год. Після цього суміш розбавили дихлорметаном і відфільтрували. Фільтрат промили водою, просушили і концентрували. Залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши трет-бутиловий естер (2S)-2-метансульфонілоксиметилморфолін-4-карбонової кислоти (15мг, 22,6%) у формі гелю. LC/MS;(M+H)⁺ = 512.

В. Сполуку А (15мг) розчинили в 4М HCl у діоксані (0,1мл) при температурі 0°C, перемішали при цій температурі протягом 10год. і зберігали в холодильнику протягом 72год. Після цього суміш нейтралізували водним розчином NaHCO₃ і очистили препаративною HPLC-хроматографією. Фракцію, що містила цільовий продукт, нейтралізували NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом. Екстракти просушили і концентрували, залишок ліофілізували, одержавши зазначену в назві сполуку (2мг, 16%) у вигляді твердої речовини. LC/MS; (M+H)⁺ = 412.

Приклад 78

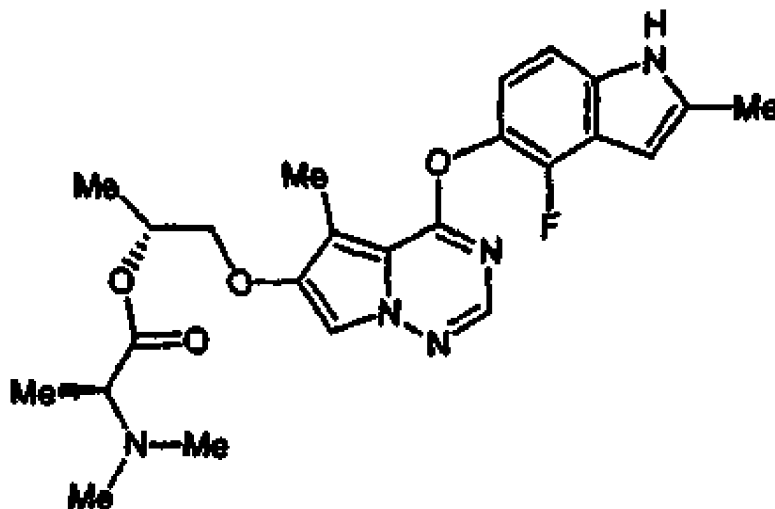


6-(5-Дифторметил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин

А. Етиловий естер 4-гідрокси-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (1,5ммоль, 331мг) розчинили в суміші гідрозину й етанолу 4:1 (2мл), і суміш гріли при 90°C протягом 8год. Після цього суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержавши гідрозид 4-[[2,4-дифтор-5-[(метоксиаміно)карбоніл]феніл]аміно]-5-(1-метилетил)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (300мг, 97%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

В. Сполуку А (100мг, 0,43ммоль) і дифтороцтову кислоту додали до оксихлориду фосфору (3мл) і утворену суміш гріли при 120°C протягом 10год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і випарили у вакуумі. Залишок розподілили між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремили, просушили (Na_2SO_4), відфільтрували і концентрували. Залишок у вигляді масла розчинили в DMF (2мл), і до нього додали 4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ол (0,13г, 0,63ммоль) і карбонат калію. Утворену суміш перемішали при 50°C протягом 5год., потім охолодили до кімнатної температури і розбавили дихлорметаном. Органічний шар промили водою, просушили (Na_2SO_4), відфільтрували і концентрували. Очистка препаративною HPLC-хроматографією дала зазначену в назві сполуку (22мг, загальний вихід 31%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,14$.

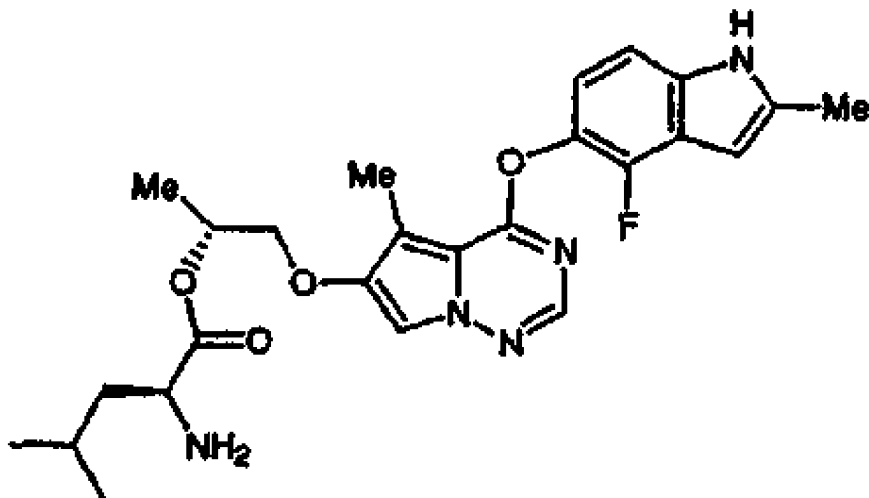
Приклад 79



[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилловий естер [(1R),2S]-2-диметиламінопропіонової кислоти

Суміш сполуки Прикладу 15 (80мг, 0,22ммоль), N,N-диметил-L-аланіну (41мг, 0,35ммоль), HATU (132мг, 0,69ммоль), DIPEA (91мг, 0,69ммоль) і DMAP (3мг) в DMF (1,5мл) перемішали протягом 16год. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією. Потрібну фракцію об'єднали, обробили водним розчином HCl (1M) і ліофілізували, одержавши зазначену в назві сполуку (69мг, вихід 63%) у вигляді твердої речовини білого кольору. LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 470$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,45 (д, 3H, $J=6,6$ Гц); 2,43 (с, 3H); 2,45 (с, 3H); 2,98 (с, 6H); 3,65 (с, 2H); 4,19 (д, 2H, $J=2,75$ Гц); 5,10 (м, 1H); 6,23 (с, 1H); 6,90 (м, 1H); 7,10 (д, 1H); 7,66 (с, 1H); 7,75 (с, 1H).

Приклад 80



[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилловий естер [(1R),2S]-2-аміно-4-метил-пентанової кислоти

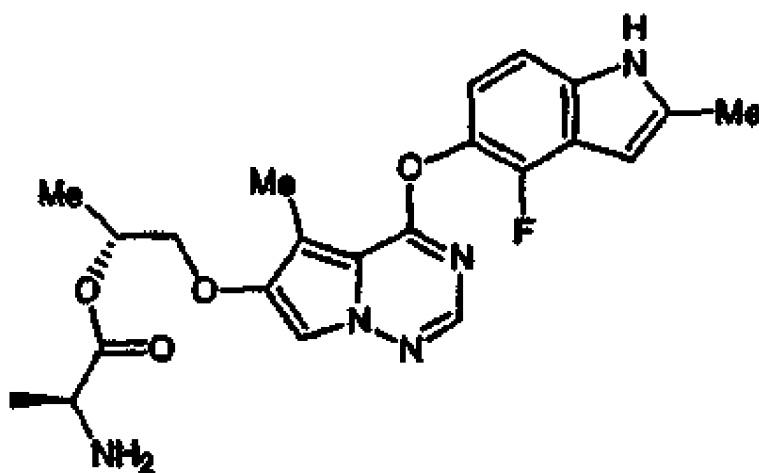
Стадія А

Суміш сполуки Прикладу 15 (93мг, 0,3ммоль), N -Cbz-L-лейцину (159мг, 0,6 моль), HATU (228мг, 0,6ммоль), DIPEA (154мг, 1,2ммоль) і DMAP (5мг) в DMF (1,5мл) перемішали протягом ночі. Леткі речовини видалили у вакуумі, залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши [2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилловий естер 2-бензилокси-карбоніламіно-4-метилпентанової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору (145мг, вихід 78% як єдиного діастереомеру).

Стадія В

Сполуку, отриману на Стадії А, (130мг, 0,21ммоль), Pd/C (10%, 26мг) і формиат амонію (400мг) в DMF (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Суміш розбавили етилацетатом, відфільтрували через подушку целіту (Celite®) і концентрували. Залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією. Потрібну фракцію зібрали, змішали з 1 н. водним розчином HCl і ліофілізували, одержавши зазначену в назві сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (92 мг, вихід 84%). MS: (M+H)⁺ = 484. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 0,99 (м, 6H), 1,45 (д, 33H, J=8,2 Гц), 1,70 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 4,03 (т, 1H), 4,20 (д, 2H, J= 4,40 Гц), 5,45 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 7,11 (д, 1H, J= 10,4 Гц), 7,67 (с, 1H), 7,75 (с, 1H).

Приклад 81



[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилловий естер [(1R),2S]-2-амінопропіонової кислоти

Стадія А

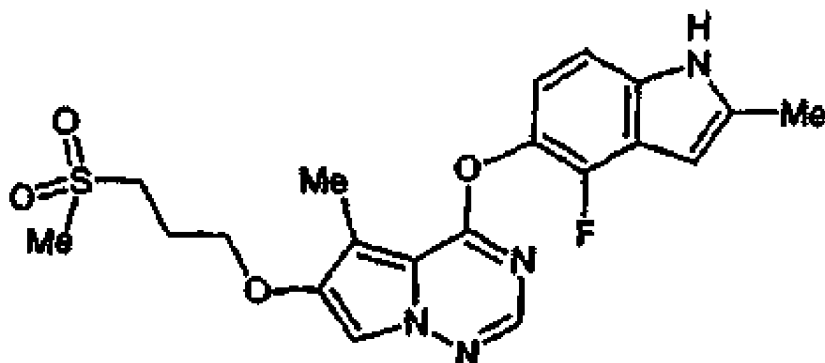
Суміш сполуки Прикладу 15 (60мг, 0,16ммоль), N-Cbz-L-лейцину (89мг, 0,4ммоль), HATU (253мг, 0,4ммоль), DIPEA (103мг, 0,8ммоль) і DMAP (5мг) у DMF (1мл) перемішували протягом ночі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши гомотермальний [2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилловий естер 2-бензилокси-карбоніламінопропіонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору (77мг, вихід 84%).

Стадія В

Суміш отриманої на Стадії А сполуки (60мг, 0,11ммоль), Pd/C (6мг) і формиату амонію (200мг) в DMF (1,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Після цього суміш розбавили етилацетатом і відфільтрували через подушку целіту (Celite®). Фільтрат промили водою, просушили Na₂SO₄ і концентрували.

Продукт змішали з 1 н. водним розчином HCl і ліофілізували, одержавши зазначену в назві сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (53мг, вихід 99%). MS: (M+H)⁺ = 442. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 1,45 (д, 3H, J=6,60 Гц), 1,56 (д, 3H, J=7,47 Гц); 2,44 (с, 3H); 2,46 (с, 3H); 4,13 (кв, 1H); 4,18 (д, 2H, J= 3,96 Гц); 5,45 (м, 1H); 6,23 (с, 1H); 6,90 (дд, 1H); 7,10 (д, 1H); 7,66 (с, 1H), 7,75 (с, 1H).

Приклад 82



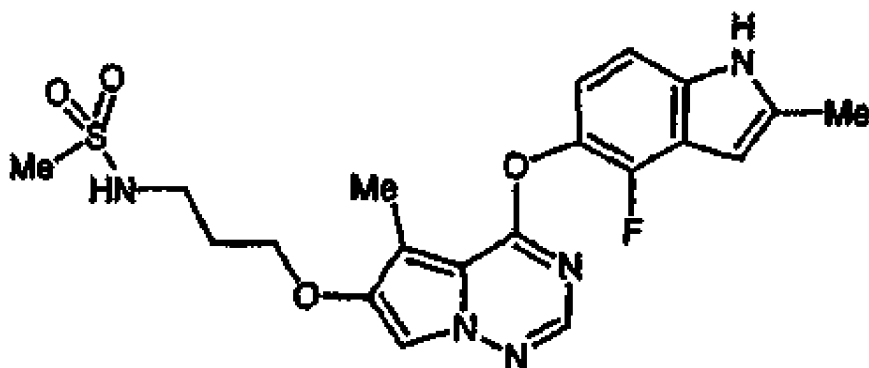
[4-(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин

А. До розчину 4-фенокси-5-метил-6-гідроксипірол-[2,1-f][1,2,4]триазину (1,0г, 4,15ммоль, одержаного у відповідності з Міжнародною заявкою [WO 00/71129], включеною тут шляхом посилання), 3-метансульфонілпропан-1-олу (1,15г, 8,3ммоль) і PPh₃ (2,17г, 8,3ммоль) у THF (12мл) при температурі 0°C додали DEAD (1,42г, 8,3ммоль). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинник видалили у вакуумі. Залишок розчинили в дихлорметані, промили розсолем і просушили (Na₂SO₄). Видалили леткі речовини, і утворену тверду речовину розтерли в порошок з дихлорметаном, одержавши 6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метил-4-феноксипірол[2,1-f][1,2,4]триазин у вигляді твердої речовини білого кольору (1,1г, вихід 73%). MS: (M+H)⁺ = 362.

В. Суміш 6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазину (1,1г, 3,04 ммоль), HCl (1N, 20мл) і етанолу (20мл) гріли при 80°C протягом 3год. Білу тверду речовину, що утворилася, розтерли в порошок із сумішшю діетилового етеру з гексаном (2:1), одержавши 6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол (820мг, 95%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: (M+H)⁺ = 286.

С. Суміш 6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-олу (620мг, 2,17ммоль) і POCl₃ (10мл) гріли при 85°C протягом 3год. POCl₃ видалили у вакуумі, одержавши тверду речовину жовтого кольору, котру розчинили в дихлорметані і промили послідовно холодним розчином NaHCO₃ і розсолем. Органічні екстракти просушили, відфільтрували і концентрували, одержавши сирий проміжний хлорідат (610мг), котрий при температурі 0°C додали до приготованої перед тим суміші 4-фтор-2-метил-1H-індол-5-олу (664мг, 4,02ммоль) і NaN (60% в мінеральному маслі, 160мг, 4,02ммоль) у DMF. Утворену суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 30хв., розбавили дихлорметаном, промили 10% водним розчином LiCl, просушили і концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (силікагель; елюент: від 10% етилацетат/дихлорметан до 30% етилацетат/дихлорметан). Потрібні фракції об'єднали і концентрували у вакуумі, одержавши твердий продукт, який після промивання MeOH являв собою зазначену в назві сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (610мг, вихід 65%). HRMS (M+H)⁺ Розрахунок для C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 432,12675. Вимірювання: 433,1329. ¹H ЯМР ((d-DMSO): δ 11,36 (уш, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,99 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,16 (т, 2H, J=6,16 Гц), 3,31 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,05 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,50 (м, 2H). Аналіз. Розрахунок для C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 0,4 H₂O: C - 54,58; H - 4,84; N - 12,56; S - 7,29. Вимірювання: C - 54,61; H - 4,92; N - 12,65; S - 7,33.

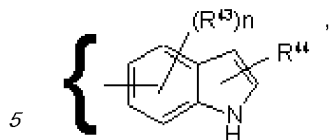
Приклад 83



А. Розчин 4-фенокси-5-метил-6-гідроксипірол-[2,1-*f*][1,2,4]триазину (1,05г, 4,35ммоль), 1,3-дибромпропану (4,0г, 20ммоль) і K_2CO_3 (3г, 22ммоль) гріли при 70°C протягом 2год. Розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (силікагель; елюент: від дихлорметану до суміші 20% етилацетат/дихлорметан), одержавши неочищений проміжний продукт (1,35г, вихід 86%). Цей проміжний продукт (1,3г, 3,59ммоль) гріли в суміші з метансульфонамідом (2,0г, 21ммоль) і K_2CO_3 (4г, 29ммоль) в DMF (15мл) протягом 2год. Суміш охолодили, розбавили дихлорметаном, двічі промили 5% розчином Na_2CO_3 , просушили і концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (силікагель, 20% етилацетат/дихлорметан), одержавши

N-[3-(5-метил-4-феноксипірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ілокси)пропіл]метансульфонамід (1,1г, 81%) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS: $(M+H)^+ = 377$.

С. Суміш N-[3-(4-гідрокси-5-метилпірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ілокси)пропіл]-метансульфонаміду (530мг, 1,77ммоль) у POCl₃ гріли при температурі 80°C протягом 1,5год. Леткі речовини видалили, а залишок розбавили дихлорметаном, промили послідовно холодним розчином NaHCO₃ і розсоллом, просушили і випарили у вакуумі, одержавши сирий проміжний хлорімідат (610мг), котрий гріли з 4-фтор-2-метил-1H-індол-5-олом (495мг, 3,0ммоль) і K₂CO₃ (3,0г, 22ммоль) у DMF (8мл) при температурі в межах 80-85°C протягом 2год. Після цього суміш розбавили дихлорметаном, і осад відфільтрували. Фільтрат концентрували, залишок очистили за допомогою колоночної флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням сумішшю 30% етилацетат/дихлорметан. Цільовий продукт додатково очистили препаративною HPLC-хроматографією, одержавши зазначену в назві сполуку (290мг, вихід 34%) у вигляді твердої речовини оранжево-коричневого кольору. HRMS (MCBP) (M+H)⁺ Розрахунок для C₂₀H₂₂FN₅O₄S: 447,1376. Вимірювання: 448,1476. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,03 (д, 1H, J=8,32 Гц), 6,88 (м, 1H), 4,04 (т, 2H, J=5,72 Гц), 3,31 (т, 2H, J=6,16 Гц), 2,90 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,04 (м, 2H). Аналіз. Розрахунок для C₂₀H₂₁FN₅O₄S: 1,0 H₂O:0,18 TFA: C - 50,57; H - 4,73; N -14,61; S - 6,80. Вимірювання: C - 50,44; H - 4,87; N -14,51; S - 6,70.



де в $(R^{43})_n$: n дорівнює 0, 1 або 2, і кожний із R^{43} означає фтор або водень; і

R^{44} означає водень або метил,

або її енантіомер, діастереомер, фармацевтично прийнятні сіль, проліки чи сольват.

10 2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 означає водень, R^6 означає водень, R^3 означає нижчий алкіл, а Z означає кисень або азот.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X означає кисень, R^2 означає заміщений алкіл, а R^{43} означає фтор.

4. Сполука, вибрана із сукупності, що складається із:

15 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-олу,
1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-(аміносультоніл)амін
обутан-2-олу,

N-{3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-2-гідроксипропіл}ме
тансультонаміду,

20 (2S)-3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діолу,

(2R)-3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діолу,

(2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-олу,

(2S)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-олу,

25 (2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2
-олу,

(2S)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2
-олу,

2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-етанолу,

30 N-{2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]етил}метансультонамі
ду,

(2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансультонілб
утан-2-олу,

(2S)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-4-метансультонілб
утан-2-олу,

35 5-метил-4-(2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-піперидин-4-ілетокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(3-піридин-4-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

{1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілоксиметил]-3-метансультоніл
пропіл}диметиламіну,

40 2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламіну,

{2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетил}метиламіну,

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(морфолін-2-ілметокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

[2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилового
естеру [(1R),2S]-2-диметиламінопропіонової кислоти,

45 [2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилового
естеру [(1R),2S]-2-аміно-4-метилпентанової кислоти,

2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетилового
естеру [(1R),2S]-2-амінопропіонової кислоти,

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-метансультонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазину і

50 N-{3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}метансультон
миду.

5. Сполука, вибрана із сукупності, що складається із:

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-олу,

55 (2S)-3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діолу,

(2R)-3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-1,2-діолу,

(2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-олу,

(2S)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропан-2-олу,

60 (2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2
-олу,

(2S)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-3-метоксипропан-2
-олу,

5-метил-4-(2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-піперидин-1-ілпропокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метил-6-(2-піперидин-4-ілетокси)пірол[2,1-f][1,2,4]триазину,

65 2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетиламіну,
[2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилового

естеру [(1R),2S]-2-диметиламінопропіонової кислоти,
[2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]]-1-метилетилового
естеру [(1R),2S]-2-аміно-4-метилпентанової кислоти,
2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]-1-метилетилового
естеру [(1R),2S]-2-амінопропіонової кислоти,
4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-(3-метансульфонілпропокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазину і
N-{3-[4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси]пропіл}метансульфона
миду.

6. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

7. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 4 і фармацевтично прийнятний носій.

8. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 5 і фармацевтично прийнятний носій.

9. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 1 у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і принаймні одним додатковим протираковим або цитотоксичним засобом.

10. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 4 у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і принаймні одним додатковим протираковим або цитотоксичним засобом.

11. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну зі сполук за п. 5 в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і принаймні одним додатковим протираковим або цитотоксичним засобом.

12. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зазначений протираковий або цитотоксичний засіб вибирають із сукупності, що складається із: ліноміду; інгібіторів функції інтегрину AvB3; ангіостатину; разоксану; тамоксифену; тореміфену, ралоксифену; дролоксифену; йодоксифену; мегестролацетату; анастрозолу; летрозолу; боразолу; ексеместану; флутаміду; нілутаміду; бікалутаміду; ципротеронацетату; гозерелінацетату; лейпроліду; фінастериду; герцептину, інгібіторів металпротеази; інгібіторів функції рецептора плазміногенного активатора урокінази; антитіл факторів росту; антитіл проти рецепторів факторів росту, бевацизумабу, цетуксимабу, інгібіторів тирозинкіназ; інгібіторів серин/треонінкіназ, метотрексату, 5-фторурацилу; пурину; аналогів аденозину; цитозинарабінозиду, доксорубіцину, дауноміцину; епірубіцину; ідарубіцину, мітоміцину-С; дактиноміцину, мітраміцину; цисплатину; карбоплатину; нітроіприту; мелфалану, хлорамбуцилу; бусульфану; циклофосфаміду, іфосфаміду, нітрососечовин, тіотепи; вінкристину, паклітакселу, доцетакселу, аналогів епотилону, аналогів дискодермоліду, аналогів елеутеробіну, етопозиду, теніпозиду, амсакрину, топотекану, іринотекану, флавопіридолів; інгібіторів протеасоми, включаючи бортезоміб, і модифікаторів біологічної відповіді.

13. Спосіб забезпечення антиангіогенного ефекту, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, принаймні одну зі сполук за п. 1 у кількості, що забезпечує зазначений антиангіогенний ефект.

14. Спосіб забезпечення ефекту зниження судинної проникності, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, принаймні одну зі сполук за п. 1 у кількості, що забезпечує зазначений ефект зниження судинної проникності.

15. Спосіб інгібування протеїнкіназної активності рецепторів факторів росту, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, принаймні одну зі сполук за п. 1 у кількості, що ефективно інгібує протеїнкіназу.

16. Спосіб інгібування тирозинкіназної активності рецепторів факторів росту, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, принаймні одну зі сполук за п. 1 у кількості, що ефективно інгібує тирозинкіназу.

17. Спосіб лікування проліферативних захворювань, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість композиції за п. 1.

18. Спосіб лікування раку, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість композиції за п. 1.

19. Спосіб лікування запалення, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість композиції за п. 1.

20. Спосіб лікування аутоімунних захворювань, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість композиції за п. 6.

21. Спосіб лікування захворювань, пов'язаних зі шляхами сигнальної трансдукції, що діють через рецептори факторів росту, в якому вводять ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість принаймні однієї зі сполук за п. 1.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.