

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028057**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.10.31

(21) Номер заявки
201400338

(22) Дата подачи заявки
2012.09.12

(51) Int. Cl. *C07D 239/48* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОПРИМИДИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ КИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

(31) **61/533,606**

(32) **2011.09.12**

(33) US

(43) **2014.12.30**

(86) PCT/US2012/054877

(87) WO 2013/040044 2013.03.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(56) US-A1-2005130954

WO-A2-2008075172

C. BARILLARI ET AL.: "Solid Phase Synthesis of Diamino-Substituted Pyrimidines", EUR. J. ORG. CHEM., 1 January 2001 (2001-01-01), pages 4737-4741, XP055044047, example 8f
WO-A1-2006071819

(72) Изобретатель:

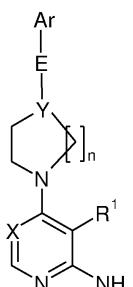
Лань Руокси, Хак Бейард, Чэнъяо
Сяолин, Диселм Лизбет Селест, Сяо
Юфан, Цю Сюй, Неагу Константин,
Мочалкин Игорь, Джонсон Териза Л.
(US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В. (RU)

B1

(57) Изобретение обеспечивает новые гетероциклические соединения амина в соответствии с формулой (I) и их изготовление и применение для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование.



(I)

028057

028057

B1

Область техники изобретения

Изобретение относится к ряду соединений гетероциклических аминов, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование, у млекопитающих. Так же настоящее изобретение охватывает применение таких соединений в лечении гиперпролиферативных заболеваний у млекопитающих, особенно людей, и фармацевтических композиций, которые содержат такие соединения.

Краткое изложение известного уровня техники

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно сходных ферментов, которые отвечают за регулирование многих путей передачи сигналов в клетках (Hardie, G. и Hanks, S. (1995), The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, Сан-Диего, Калифорния). Киназы могут подразделяться на семейства согласно субстратам, которые они фосфорилируют (например, протеин-тироzin, протеин-серин/треонин, липиды и т.д.). Были идентифицированы последовательности, которые в целом соответствуют каждому из этих семейств киназ (например, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, и др., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, и др., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, и др., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, и др., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

Протеинкиназы могут быть охарактеризованы с помощью механизмов, регулирующих их активность. Эти механизмы включают, например, аутофосфорилирование, трансфосфорилирование с помощью других киназ, белок-белковые взаимодействия, белок-липидные взаимодействия и белок-полинуклеотидные взаимодействия. Некоторые протеинкиназы могут регулироваться более чем одним механизмом.

Киназы регулируют различные процессы в клетках, включая, но не ограничиваясь только ими, пролиферацию, апоптоз, подвижность, транскрипцию, трансляцию и другие сигнальные процессы, путем добавления фосфатных групп к белкам-мишеням. Такое фосфорилирование действует в качестве молекулярных "включающих"/"выключающих" "переключателей", которые могут модулировать или регулировать биологическую функцию белка-мишени. Фосфорилирование белков-мишеней происходит в ответ на действие различных внеклеточных сигналов (гормонов, нейромедиаторов, факторов роста и дифференциации и т.д.), событий клеточного цикла, факторов окружающей среды или пищевых стрессов и т.д. Характерной функцией протеинкиназ в путях передачи сигналов является активирование или инактивирование (непосредственно или косвенно), например, метаболического фермента, регуляторного белка, рецептора, белка цитоскелета, ионного канала или насоса, или фактора транскрипции. Неконтролируемая передача сигналов вследствие нарушения контроля фосфорилирования белков вовлечена в различные заболевания, включая, например, воспаление, злокачественное новообразование, аллергию/астму, заболевания и состояния иммунной системы, заболевания и состояний центральной нервной системы, и ангиогенез.

Протеинкиназа 70S6K, киназа 70 кДа рибосомного белка p70S6K (также известна как SK6, p70/p85 S6 киназа, p70/p85 рибосомная S6 киназа и pp70S6K) является представителем AGC субсемейства протеинкиназ. p70S6K является серин-треонин киназой, которая является компонентом фосфатидилинозитол 3 киназы (PI3K)/АКТ пути. p70S6K расположена ниже PI3K, и активация происходит путем фосфорилирования в различных сайтах в ответ на действие различных митогенов, гормонов и факторов роста. Активность p70S6K также находится под контролем mTOR-содержащего комплекса (TORC1), поскольку рапамицин действует путем ингибирования p70S6K активности. p70S6K регулируется с помощью PI3K нижерасположенных мишеней АКТ и РКСζ. Akt непосредственно фосфорилирует и инактивирует TSC2, таким образом активируя mTOR. Дополнительно, исследования с мутантными аллелями p70S6K, которая ингибируется вортманнином, но не рапамицином, свидетельствует от том, что PI3K путь может проявлять влияния на p70S6K независимо от регуляции активности mTOR.

Фермент p70S6K модулирует синтез белка путем фосфорилирования S6 рибосомного белка. S6 фосфорилирование коррелирует с повышенной трансляцией мРНК, кодирующих компоненты трансляционного аппарата, включая рибосомные белки и факторы элонгации трансляции, повышенная экспрессия которых является важной для роста и пролиферации клеток. Эти мРНК содержат олигопиримидиновый участок на их 5' транскрипционном начале (обозначаемом 5'TOP), который, как было показано, является важным для их регуляции на трансляционном уровне.

Дополнительно к его вовлечению в трансляцию, активация p70S6K также задействована в контролировании клеточного цикла, дифференциацию нейронных клеток, регуляцию подвижности клеток и клеточную ответную реакцию, что является важным при метастазировании опухолей, иммунном ответе и восстановлении ткани. Антитела к p70S6K отменяют митогенный ответ, запускающий входжение фибробластов крыс в S фазу, указывая на то, что p70S6K функция является важной для прохождения из G1 в S фазу в клеточном цикле. Кроме того, ингибирование пролиферации клеточного цикла с G1 в S фазу клеточного цикла с помощью рапамицина было идентифицировано в виде следствия ингибирования продукции гиперфосфорилированной, активированной формы p70S6K.

Роль p70S6K в пролиферации опухолевых клеток и защите клеток от апоптоза основывается на его участии в передаче сигналов рецепторов факторов роста, сверхэкспрессии и активации в опухолевых тканях. Например, при нозерн- и вестерн-анализах было установлено, что амплификация PS6K гена со-

проводится соответствующими повышениями мРНК и экспрессии белка, соответственно (Cancer Res. (1999), 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

Хромосома 17q23 амплифицирована во вплоть до 20% первичных опухолей молочной железы, в 87% опухолей молочной железы, содержащей BRCA2 мутации и в 50% опухолей, содержащих BRCA1 мутаций, а также при других типах злокачественных новообразований, таких как поджелудочной железы, мочевого пузыря и нейробластомы (см. M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi и Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Было показано, что 17q23 амплификации при раке молочной железы вовлечены PAT1, RAD51C, PS6K, и SIGMA1B гены (Cancer Res. (2000): 60, с. 5371-5375).

Ген p70S6K был идентифицирован в качестве мишени амплификации и сверхэкспрессии в этом участке, и наблюдается статистически достоверная связь между амплификацией и плохим прогнозом.

Клиническое ингибирование p70S6K активации наблюдается у пациентов с раком почки, которых лечили с помощью CCI-779 (сложный эфир рапамицина), ингибитора вышерасположенной киназы mTOR. Описана достоверная линейная ассоциация между прогрессированием заболевания и ингибированием активности p70S6K.

В ответ на энергетический стресс, опухолевый супрессор LKB1 активирует AMPK, который фосфорилирует TSC1/2 комплекс и предоставляет ему возможность инактивировать mTOR/p70S6K путь. Мутации в LKB1 вызывают синдром Пейтца-Егерса (PJS), где у пациентов PJS в 15 раз больше вероятность развития рака, чем у общей популяции. Дополнительно, 1/3 adenокарциномы легких заякоривают инактивирующие LKB1 мутации.

p70S6K вовлечен в метаболические заболевания и нарушения. Было описано, что отсутствие p70S6K защищает от возрастного и индуцированного питанием ожирения, в то время как усиливает чувствительность к инсулину. Роль для p70S6K при метаболических заболеваниях и нарушениях, таких как ожирение, диабет, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гипергликемия, гипераминоацидемия, и гиперлипидемия подтверждается этими наблюдениями.

Соединения, описанные в качестве пригодных для ингибирования p70S6K, раскрыты в WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 и PCT/US10/000313.

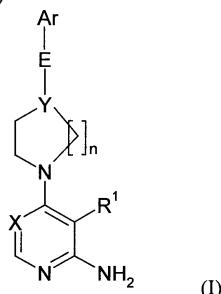
Соединения, описанные в качестве пригодных для ингибирования p70S6K, раскрыты в WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419, WO 10/056563, WO 12/013282, WO 12/016001 и WO 12/069146.

Описание изобретения

Объектом настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, которые модулируют киназную активность. Эта модуляция протеинкиназы включает, но не ограничивается следующим, ингибирование p70S6K и ингибирование Akt, что является полезным для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в особенности тех, которые связаны с гиперактивностью вышеуказанных протеинкиназ, таких как злокачественное новообразование у млекопитающих, с улучшенными фармакологическими свойствами как в отношении их активности, так и характеристик растворимости, метаболического клиренса и биодоступности.

В результате, данное изобретение обеспечивает новые соединения гетероциклических пиримидинил- и пиридиниламинов и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, которые являются ингибиторами киназ и пригодны для лечения вышеуказанных заболеваний.

Соединения определены формулой (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сольваты солей или пролекарства, где

X представляет собой N или CH₂

Y представляет собой N или CR²

E представляет собой неразветвленный или разветвленный алкильный линкер, который содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 С атомов, которые могут быть незамещены или моно- или дизамещены Hal, OH, CN или NH₂, где одна CH₃ группа может быть заменена на Cys¹, Cys², CONH₂, CF₃, и где одна, две или три CH₂

группы могут быть заменены на -O-, -NH- или -CO-, и где одна CH группа может быть заменена на -N-; R¹ представляет собой H, CN, CONH₂, Hal, LA, O(LA), Ar, Cys¹ или Cys²;

R² представляет собой H, NH₂, Hal или CN;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I;

LA представляет собой неразветвленный или разветвленный, линейную насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную цепь, которая содержит 1,2,3,4,5 или 6 С атомов, где 1, 2 или 3 Н атома могут быть заменены на Hal или OH;

Ar представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0, 1, 2, 3 или 4 N, O и/или S атома и 5, 6, 7, 8, 9 или 10 скелетных атомов, которые могут быть незамещены или, независимо друг от друга, моно- или дизамещены Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, CHO и CO(LA) и/или монозамещены Cys² или O-Cys²;

Cys представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членный моноциклический алифатический гомо- или гетероцикл, который содержит 0-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, которые могут быть моно- или дизамещены Hal, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-;

Cys² представляет собой 5- или 6-членный моноциклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, которые могут быть моно- или дизамещены Hal или LA; и

n представляет собой 1 или 2.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения согласно изобретению соответствуют подформулам 1-13 формулы (I), где

в подформуле 1

X представляет собой N;

в подформуле 2

Y представляет собой N или CH;

в подформуле 3

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA), Cys¹ или Cys²;

в подформуле 4

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA);

в подформуле 5

Е представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом;

в подформуле 6

Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R³ представляет собой H, CH₂CONH₂ или LA;

в подформуле 7

X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA), Cys¹ или Cys²;

в подформуле 8

X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA);

в подформуле 9

X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

E представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом;

в подформуле 10

X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ представляет собой Hal, CONH₂, LA, O(LA), Cys¹ или Cys²,

R³ представляет собой H, CH₂CONH₂ или LA;

в подформуле 11

X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

Е представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{-NH-CO-}$ или $-\text{CO-NH-CH}(\text{R}^3)-$,
 R^1 представляет собой Hal, CONH₂, LA, O(LA), Сус¹ или Сус²,
 R^3 представляет собой H, CH₂CONH₂ или LA,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA);

в подформуле 12

X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

Е представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{-NH-CO-}$ или $-\text{CO-NH-CH}(\text{R}^3)-$,

R^3 представляет собой H, CH₂CONH₂ или LA,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA);

в подформуле 13

X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

E представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA),

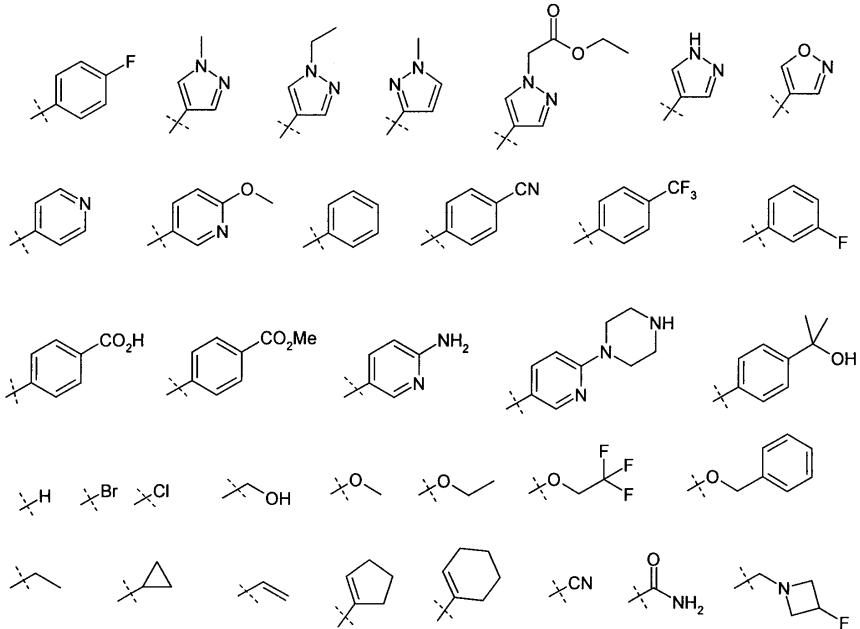
R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA), Сус¹ или Сус²,

и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сольваты солей или пролекарства.

В ещё одних дополнительных предпочтительных вариантах осуществления заместители, обозначенные R¹ в формуле (I), представлены в табл. 1.

Таблица 1

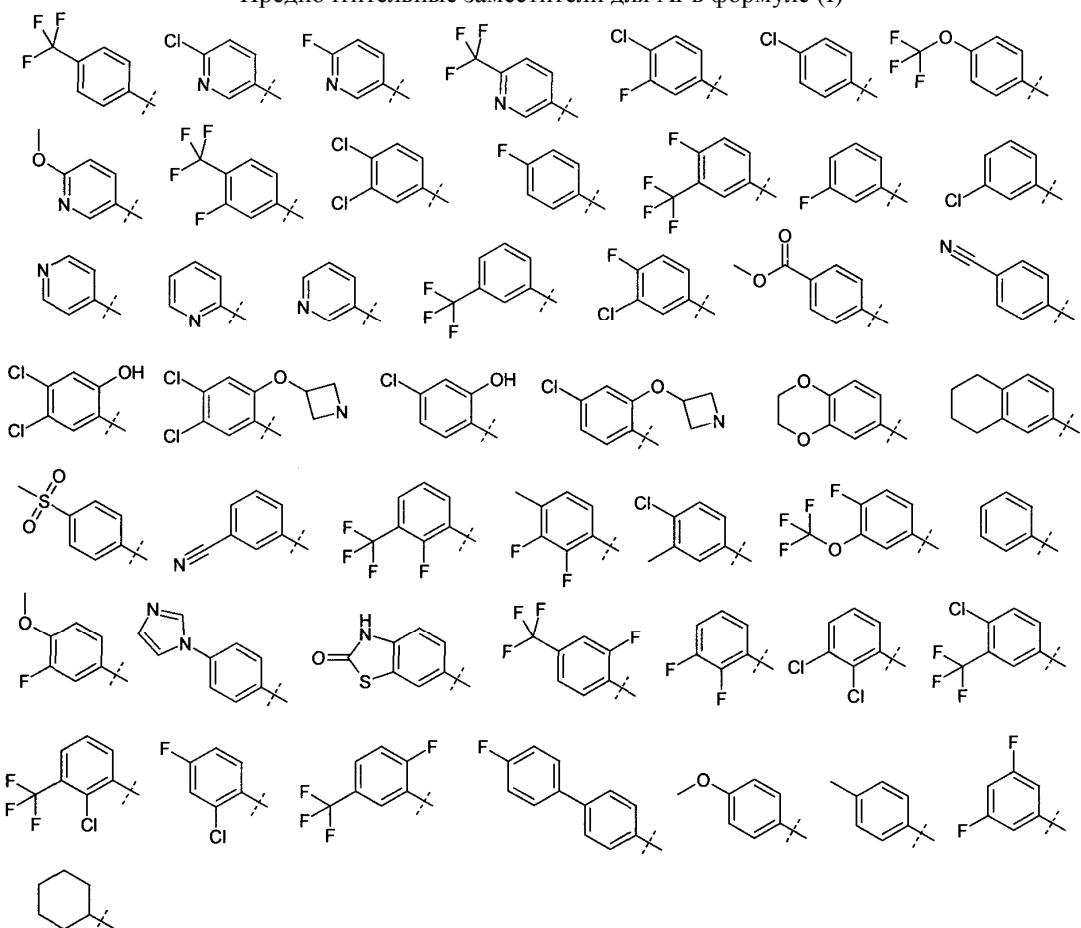
Предпочтительные заместители для R¹ в формуле (I)



В других предпочтительных вариантах осуществления заместители, обозначенные Ar в формуле (I), представлены в табл. 2.

Таблица 2

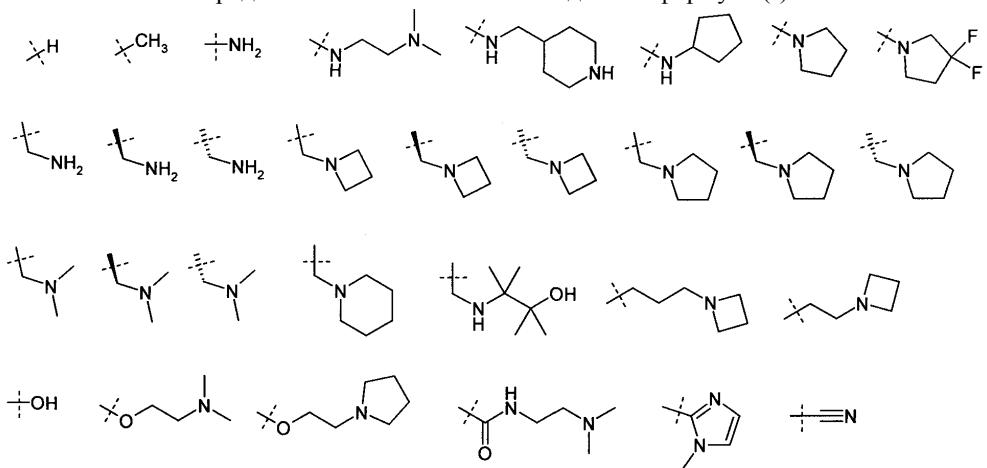
Предпочтительные заместители для Ar в формуле (I)



В другом предпочтительном варианте осуществления заместители, обозначенные E в формуле (I), представлены в табл. 3.

Таблица 3

Предпочтительные заместители для E в формуле (I)



Соединения настоящего изобретения могут быть в форме соединений-пролекарств. "Соединение-пролекарство" означает производное, которое превращено в биологически активное соединение в соответствии с настоящим изобретением в физиологических условиях в живом организме, например, путем окисления, восстановления, гидролиза или т.п., каждое из которых осуществляют ферментативным путем, или без участия ферментов. Примерами пролекарств являются соединения, где аминогруппа в соединении настоящего изобретения ацилирована, алкилирована или фортфирирована, например, эйказониламино, аланиламино, пивалоилоксиметиламино, или где гидроксильная группа ацилирована, алкилирована, фортфирирована или превращена в борат, например, ацетилокси, пальмитоилокси, пивалоилокси, сукцинилокси, фумарилокси, аланилокси, или где карбоксильная группа эстерифицирована или амидирована, или где сульфгидрильная группа образует дисульфидный мостик с молекулой-носителем,

например, пептид, который доставляет лекарство селективно к цели и/или к цитозолю клетки. Эти соединения можно получить из соединений настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными способами. Другими примерами пролекарств являются соединения, где карбоксилат в соединении настоящего изобретения превращен, например, в алкил-, арил-, холин-, амино, ацилоксиметиловый сложный эфир, линоленоиловый сложный эфир.

Метаболиты соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения.

Там, где может иметь место таутомерия, например, кето-енольная таутомерия, соединений настоящего изобретения или их пролекарств, индивидуальные формы, например, кето- или енольная форма, заявляются отдельно или вместе в виде смесей в любом соотношении. То же самое касается стереоизомеров, например, энантиомеров, цис/транс-изомеров, конформеров и т.п. При желании, изомеры можно отделить хорошо известными в уровне техники способами, например, с помощью жидкостной хроматографии. То же самое касается энантиомеров, например, с использованием хиальных неподвижных фаз. Дополнительно, энантиомеры можно выделять посредством их превращения в диастереомеры, т.е. путем сочетания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, с последующим отделением полученных в результате диастереомеров и расщеплением вспомогательного остатка. Альтернативно, любой энантиомер соединения настоящего изобретения можно получить из стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ.

Соединения настоящего изобретения могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли или сольваты. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случаях, где соединения настоящего изобретения содержат одну или несколько кислотных или основных групп, изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически пригодные для использования соли. Таким образом, соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать форме соли, и могут применяться в соответствии с изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или в виде аммониевых солей. Более точные примеры таких солей включают натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли или соли с амиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин, или с аминокислотами. Соединения настоящего изобретения, которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, присутствовать форме соли, и могут применяться в соответствии с изобретением в виде их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры пригодных кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталинсульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пиваловую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту, и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения настоящего изобретения одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, изобретение также включает, в дополнение к указанным солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем введения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионного или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений настоящего изобретения, которые, из-за низкой физиологической совместимости, не являются пригодными для непосредственного применения в фармацевтических средствах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Термин "замещенный" предпочтительно относится к замещению вышеуказанными заместителями, где возможно множество степеней замещения, если не указано иначе.

Все физиологически приемлемые соли, производные, сольваты, сольваты солей, и стереоизомеры этих соединений, включая их смеси во всех соотношениях, являются также в соответствии с изобретением.

Соединения формулы (I) могут иметь один или несколько центров хиальности. Соответственно, они могут встречаться в различных энантиомерных формах и быть рацемическими или оптически активными формами. Поэтому изобретение также относится к оптически активным формам (стереоизомеры), энантиомерам, рацематам, диастереомерам и гидратам и сольватам этих соединений.

Поскольку фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений в соответствии с изобретением может отличаться, может быть желательным применение энантиомеров. В этих случаях, конечный продукт или даже промежуточные соединения могут разделяться на энантиомерные со-

единения с помощью химических или физических методов, известных специалисту в данной области техники, или даже использоваться как таковые в синтезе.

В случае рацемических аминов, диастереомеры образовываются из смеси путем реакции с оптически активным расщепляющим агентом. Примерами пригодных расщепляющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S- формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дibenзоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, соответственно N-защищенной аминокислоты (например, N-бензоилпролин или N-бензолсульфонилпролин), или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот. Также благоприятным является хроматографическое расщепление энантиомеров с помощью оптически активного расщепляющего агента (например, динитробензоилфенилглицин, триацетат целлюлозы или другие производные карбогидратов или хирально производные метакрилатные полимеры иммобилизированные на силикагеле). Пригодными элюентами для этого являются водные или спиртовые смеси растворителей, такие как, например, гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в соотношении 82:15:3. Лучшим способом растворения рацематов, содержащих сложноэфирные группы (например, ацетильные сложные эфиры), является применение ферментов, в частности эстераз.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединение настоящего изобретения, или его соединение-пролекарство, или фармацевтически приемлемую соль или ее сольват, в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

"Фармацевтическая композиция" означает один или несколько активных ингредиентов, и один или несколько инертных ингредиентов, которые составляют носитель, а также любой полученный в результате продукт, непосредственно или опосредованно, из комбинаций, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или из разложения одного или нескольких ингредиентов, или из других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают любую композицию, составленную путем смешивания соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать одно или несколько других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как одно или несколько дополнительных соединений настоящего изобретения, или соединение-пролекарство или другие ингибиторы p70S6K.

Фармацевтические композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное, и внутривенное), окулярного (глазного), пульмонального (назальная или буккальная ингаляция), или назального введения, хотя наиболее подходящий путь введения в любом вышеуказанном случае будет зависеть от природы и тяжести состояния, которое лечат, и от природы активного ингредиента. Они могут удобным образом присутствовать в стандартной лекарственной форме и быть приготовлены любым хорошо известным в области фармации способом.

В одном из вариантов осуществления указанные соединения и фармацевтическая композиция предназначены для лечения злокачественного новообразования, такого как рак мозга, легкого, толстой кишки, эпидерmoidный рак, плоскоклеточный рак, рак мочевого пузыря, рак желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, ренальный рак, рак почки, печени, яичника, предстательной железы, колоректальный рак, рак матки, ректальный рак, рак пищевода, рак яичка, гинекологический рак, рак щитовидной железы, меланома, гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелоцитарная лейкемия, множественная миелома, хронический миелолейкоз, миелоидный клеточный лейкоз, глиома, Саркома Капоши, или любых других видов солидных или так называемых "жидких" опухолей. Предпочтительно злокачественное новообразование, которое подвергается лечению, выбрано из рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, предстательной железы или поджелудочной железы или глиобластомы.

Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний, связанные с гиперактивностью p70S6K, а также заболеваний, модулированных каскадом p70S6K, у млекопитающих, или расстройств, опосредованных аберрантной пролиферацией, таких как злокачественное новообразование и воспаление.

Изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для лечения заболевания, связанного с васкулогенезом или ангиогенезом у млекопитающего, которая включает терапевтически эффективное количества соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или гидрата, и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из вариантов осуществления указанное соединение или фармацевтическая композиция предназначены для лечения заболевания, выбранного из группы, которая включает ангиогенез опухоли, хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, кожные заболевания, такие как псориаз, экзема, и склеродема, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных и возрастную дегенерацию макулы.

Данное изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, которая включает количество соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты или пролекарства, в комбинации с количеством другого противоракового терапевтического средства, где количества соединения, соли, сольваты, или пролекарства, и о химиотерапевтическом средства вместе являются эффективными для ингибирования атипичного клеточного роста. Многие противораковые терапевтические средства в настоящее время известны в данной области техники. В одном из вариантов осуществления, противораковое терапевтическое является химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, которая включает ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы факторов роста, ингибиторы клеточного цикла, фермента, ингибиторы типоизомеразы, модификаторы биологического отклика, антигормональные средства, ингибиторы ангиогенеза, и антиандрогены. В другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело, выбранное из группы, которая включает бевасизумаб, CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, занолимумаб, IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, эдреколомаб, WX G250, ритуксимаб, тицилимумаб, трастузумаб и цстуксимаб. В еще другом варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ингибитор другой протеинкиназы, такой как Akt, Axl, Аурупа А, Аурупа В, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (также известная как Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 и Erk.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего или лечения гиперпролиферативного нарушения, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты или пролекарства, в комбинации с лучевой терапией, где количества соединения, соли, сольваты, или пролекарства, представленные в комбинации с лучевой терапией, эффективны для ингибирования атипичного клеточного роста или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Техники введения лучевой терапии известны из уровня техники, и эти техники можно использовать в комбинированной терапии, описанной в настоящей заявке. Введение соединения согласно изобретению в этой комбинированной терапии можно определить, как описано в настоящей заявке. Полагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением могут придавать атипичным клеткам большую чувствительность к лечению с применением лучевой терапии для уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу сенсибилизации атипичных клеток у млекопитающего к лечению с применением лучевой терапии, который включает введение млекопитающему количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты или пролекарства, где количество является эффективным для сенсибилизации атипичных клеток к лечению с помощью лучевой терапии. Количество соединения, соли, или сольваты в этом методе можно определить в соответствии с методами для установления эффективных количеств таких соединений, описанных в настоящей заявке. Изобретение также относится к способу ингибирования атипичного клеточного роста у млекопитающего, который включает применение количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, его пролекарства, или его производного, меченного радиоактивным изотопом, и количества одного или нескольких веществ, выбранных из антиangiогенных агентов, ингибиторов передачи сигналов, и антипролиферативных агентов.

При практическом использовании, соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методиками приготовления лекарственных средств. Носитель может иметь различные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Для приготовления композиций для пероральных дозированных форм, можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и другие. В случае пероральных жидкых препаратов, можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, замасливатели, связующие, дезинтеграторы и другие. В случае твердых пероральных препаратов, композиция может находиться в таких формах, как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные препараты являются предпочтительными относительно жидких препаратов.

В связи с простотой их введения, таблетки и капсулы являются наиболее благоприятными пероральными дозируемыми единичными формами, в этих случаях обязательно используются твердые фармацевтические носители. Если это является желательным, то таблетки могут быть покрыты оболочкой с помощью стандартных водных или неводных техник. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процент активного соединения в этих композициях, очевидно, может изменяться и подходящее может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60% от

массы единицы. Количество активного соединения в таких терапевтически пригодных композициях будет таким, чтобы получить эффективную дозу. Активные соединения также можно вводить интраназально, например в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилоли, капсулы, и другие формы также могут содержать связующее, такое как трагакантовую камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальций фосфат; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту; замасливатель, такой как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если единичная дозированная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, дополнительно к веществам вышеописанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Различные другие вещества могут присутствовать в виде покрытий или для модификации физической формы дозированной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты с помощью шеллака, сахара или обоих веществ. Сироп или эликсир может содержать, дополнительно к активному компоненту, сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут вводиться парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, подходящие смешаны с поверхностью-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения, эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстремальных препаратов стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях, форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее легко можно было вводить с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может переставлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси, и растительные масла.

Любой подходящий путь введения может применяться для обеспечения млекопитающего, в особенности человека, эффективной дозой соединения согласно настоящему изобретению. Например, можно применять пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и другие пути. Дозированные формы включают таблетки, лепешки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и другие. Предпочтительно соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально.

Эффективная дозировка применяемого активного компонента может изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, состояния, подвергаемого лечению, и тяжести состояния, подвергаемого лечению. Такие дозировки легко могут быть установлены специалистом в данной области техники.

При лечении или предотвращении злокачественного новообразования, воспаления или других пролиферативных заболеваний, для которых показаны соединения согласно настоящему изобретению, обычно удовлетворительные результаты получают, если соединения в соответствии с настоящим изобретением вводят в суточной дозе от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг на 1 кг веса тела животного, предпочтительно представленных в виде единичной суточной дозы.

Для наиболее крупных млекопитающих, общая суточная доза составляет от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 2000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг. Для взрослого человека весом 70 кг, общая суточная доза обычно будет составлять от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг. Эта схема дозирования может регулироваться для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Изобретение также относится к набору (комплекту), который состоит из отдельных пакетов:

- эффективного количества в соответствии с изобретением или его физиологически приемлемой соли, сольватами или пролекарства, и
- эффективного количества дополнительного активного ингредиента лекарственного средства.

Набор включает подходящие контейнеры, такие как коробочки, индивидуальные флаконы, пакеты или ампулы. Набор может, например, включать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения в соответствии с изобретением и/или их фармацевтически пригодных производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного ингредиента лекарственного средства в растворенной или лиофилизированной форме.

Экспериментальный раздел

Некоторые сокращения, которые можно встретить в данном изобретении, указаны ниже.
Сокращения.

Обозначения	
ACN	ацетонитрил
АТФ	Аденозинтрифосфат
b	Широкий пик
d	Дублет
ДМСО	диметилсульфоксид
DIEA	N,N-Дизопропилэтиламин
DTT	дитиотреитол
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
эквив.	эквиваленты
Et	этил
ч	час
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ/МС	сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией
m	мультиплет
M	молекулярный ион
m/z	отношение массы к заряду
Me	метил
мин	минута
МС	масс-спектрометрия
н.	нормальная (единица концентрации)
NMO	4-метилморфолин-N-оксид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ЗГ	Защитная группа
фунт/кв. дюйм	Фунт на квадратный дюйм
q	квартет
Rf	Фактор удержания
КТ	Комнатная температура
Rt.	Время удержания
s	Синглет
Трет	Третичный
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифтормуксусная кислота
THAB	Бромид тетрагексиламмония
ТГФ	Тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовый
ВИД	Видимая область спектра

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить в соответствии с методиками следующих схем и примеров, с использованием подходящих веществ, и они дополнительно проиллюстрированы с помощью следующих специфических примеров.

Кроме того, используя методики, описанные в данном изобретении, в сочетании с обычными в уровне техники, можно легко получить дополнительные соединения настоящего изобретения, заявленные в данном документе. Однако, соединения, проиллюстрированные в примерах, не следует толковать как формирующие единственный вид, рассматриваемый как изобретение. Примеры дополнительно иллюстрируют детали для получения соединений настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко поймут, что известные вариации условий и способов следующих препаративных технологий могут быть использованы для получения этих соединений.

Настоящие соединения, как правило, выделяют в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как описанные выше. Амины в форме свободных оснований, соответствующие выделенным солям, можно получить путем нейтрализации пригодным основанием, таким как водный раствор гидрокарбоната натрия, карбоната натрия, гидроксида натрия и гидроксида калия, и экстракции освобожденного амина в форме свободного основания в органический растворитель, с последующим упариванием. Амин в форме свободного основания, выделенный таким способом, можно дополнительно превратить в другую фармацевтически приемлемую соль посредством растворения в органическом растворителе, с последующим добавлением подходящей кислоты и последующим упариванием, осаждением или кристаллизацией.

Изобретение будет проиллюстрировано, но не ограничено, исходя из специфических вариантов осуществления, описанных в следующих схемах и примерах. Если в схемах не указано иначе, переменные имеют то же значение, как описано выше.

Если не описано иначе, все исходные вещества получают от коммерческих поставщиков и используют без дополнительной очистки. Если не описано иначе, все температуры выражают в °C и все реак-

ции осуществляют при комнатной температуре. Соединения очищали с помощью либо хроматографии на силикагеле, либо препаративной ВЭЖХ.

Аналитические методики

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли, используя три следующих метода.

Метод А. Колонку Discovery C¹⁸, 5 мкм, 3×30 мм, использовали при скорости потока 400 мкл/мин, пробоотборная петля 5 мкл, подвижная фаза: (А) вода с 0.1% муравьиной кислоты, подвижная фаза, (В) метанол с 0.1% муравьиной кислоты; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием насоса G1311A (Agilent) для четырёхкомпонентных смесей с УФ/ВИД-детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Finnigan LCQ Duo в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 15-95% (В) за 3.2 мин линейный градиент, (II) удерживали в течение 1.4 мин при 95% (В), (III) уменьшали от 95-15% (В) за 0.1 мин линейный градиент, (IV) удерживали в течение 2.3 мин при 15% (В).

Метод В. Колонку Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 мкм, 4.6×75 мм, использовали при скорости потока 1 мл/мин, пробоотборная петля 10 мкл, подвижной фазой (А) является вода с 0.05% ТФУ, подвижной фазой (В) является ACN с 0.05% ТФУ; время удержания приведено в минутах. Подробности метода: (I) работали с использованием двойного насоса G1312A (Agilent) с УФ/ВИД-детектором на диодной матрице G1315B (Agilent) и МС-детектором Agilent G1956B (SL) в ESI + режим с УФ-детектированием при 254 и 280 нм с градиентом 20-85% (В) за 10 мин линейный градиент, (II) удерживали в течение 1 мин при 85% (В), (III) уменьшали от 20-85% (В) за 0.2 мин линейный градиент, (IV) удерживали в течение 3.8 мин при 20% (В).

Метод С. Градиент: 4.2 мин/поток: 2 мл/мин 99:01- 0:100 вода + 0.1 об.% ТФУ; ацетонитрил + 0.1 об.% ТФУ; 0.0-0.2 мин: 99:01; 0.2-3.8 мин: 99:01→ 0:100; 3.8-4.2 мин: 0:100; колонка: Chromolith Performance RP18e; длиной 100 мм, диаметром 3 мм; длина волны: 220 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ.

Аналитическую хиральную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки ChiralPak AD-H (250×4.6 мм) компании Daicel Chemical Industries, Ltd. на системе Agilent 1100 Series. Для метода использовали инъекцию 5.0 мкл, со скоростью потока 1 мл/мин 100% метанола в течение 15 мин при 25°C, и УФ-детектирование при 254 и 280 нм.

Препартивная ВЭЖХ.

Препартивную ВЭЖХ осуществляли с использованием колонки Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 мкм (30×250 мм) или колонки Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 мкм (30×250 мм). Колонки использовали при скорости потока 60 мл/мин на системе Waters Prep LC 4000, оснащенной пробоотборной петлей (10 мл) и УФ/ВИД-детектором ISCO UA-6. Подвижную фазу извлекали из двух резервуаров с растворителями, содержащими (А) воду и (В) ацетонитрил квалификации "для ВЭЖХ". Для типичной препартивной работы использовали линейный градиент (например, 0-60% растворитель В в течение 60 мин).

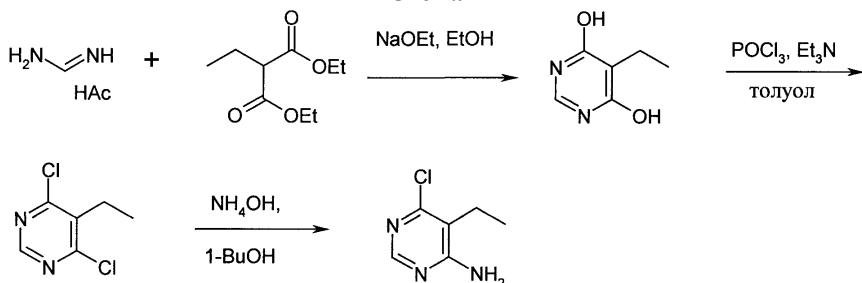
Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы (I) в соответствии с описанными ниже схемами и демонстрационными примерами.

Демонстрационные примеры, представленные ниже, предназначены для иллюстрации отдельных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для какого-либо ограничения рамок описания или формулы изобретения.

Схемы синтеза, описывающие промежуточные соединения и соединения конечных продуктов

Пиридинхлоридные промежуточные соединения были коммерчески доступны или получены в соответствии с путями синтеза, проиллюстрированными на схемах 1 и 2.

Схема 1



Формамид ацетат вводили в реакцию с диэтил-этималонат в присутствии этоксида натрия в сухом этианоле с получением 5-этилпиридин-4,6-диола, который превращали в 4,6-дихлор-5-этилпиридин с помощью POCl_3 в присутствии TEA в толуоле. Затем 4,6-дихлор-5-этилпиридин вводили в реакцию с водным аммиаком в н-бутаноле при 100°C с получением 4-амино-5-этил-6-хлорпиридинина.

Схема 2

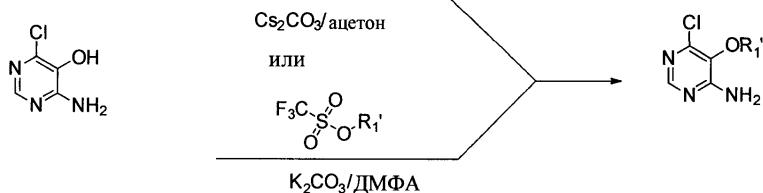
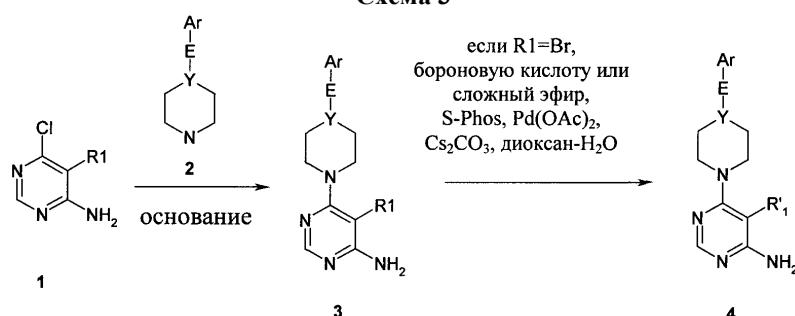
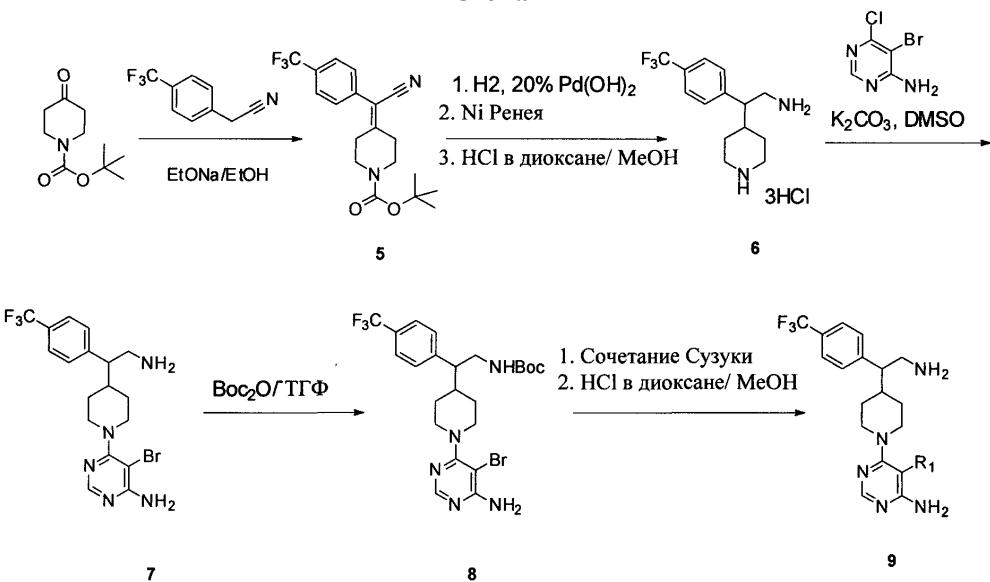


Схема 3



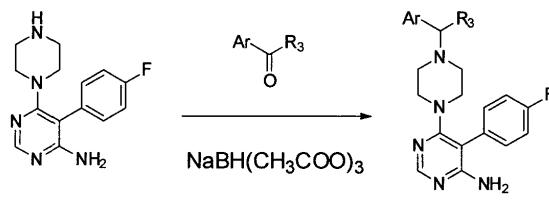
Пиримидинхлоридные промежуточные соединения 1 вводили в реакцию с вторичными аминами 2 в присутствии основания с получением соединений 3. Реакцию сочетания Сузуки осуществляют, если R1 представляет собой бром в соединении 3, с получением соединения 4.

Схема 4



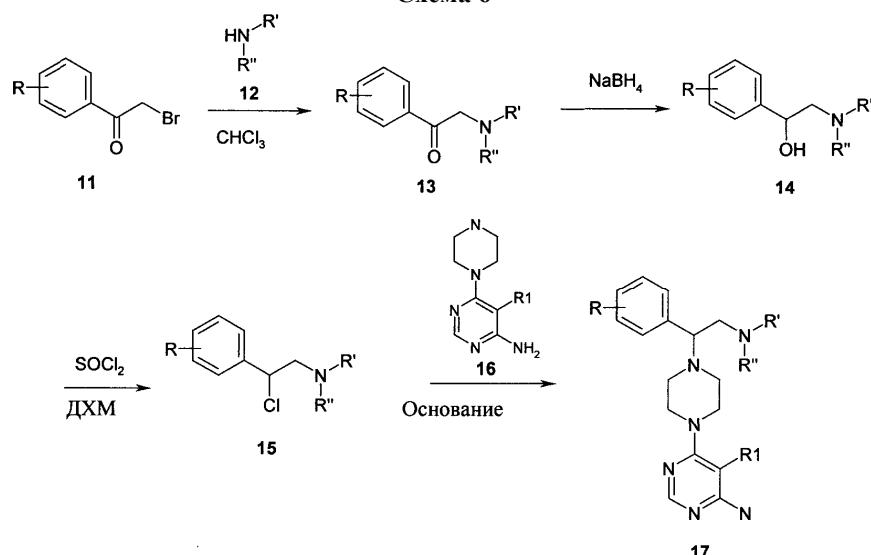
трет-Бутил-4-оксопиеридон-1-карбоксиат вводили в реакцию с 2-(4-(трифторметил)фенил)акетонитрилом в основных условиях с образованием соединения 5. Гидрирование соединения 5 осуществляли с использованием $\text{Pd}(\text{OH})_2$ в качестве катализатора для восстановления двойной связи и Ni Ренея в качестве катализатора для превращения цианида в амин, с последующим образованием промежуточным соединением 6 без Вос-защиты, которое сочетали с 5-бром-6-хлорпиримидин-4-амином с получением соединения 7. Первичный амин 7 защищали посредством Вос с получением промежуточного соединения 8, которое вводили в реакцию сочетания Сузуки, с последующим снятием защиты Вос с получением соединений 9.

Схема 5



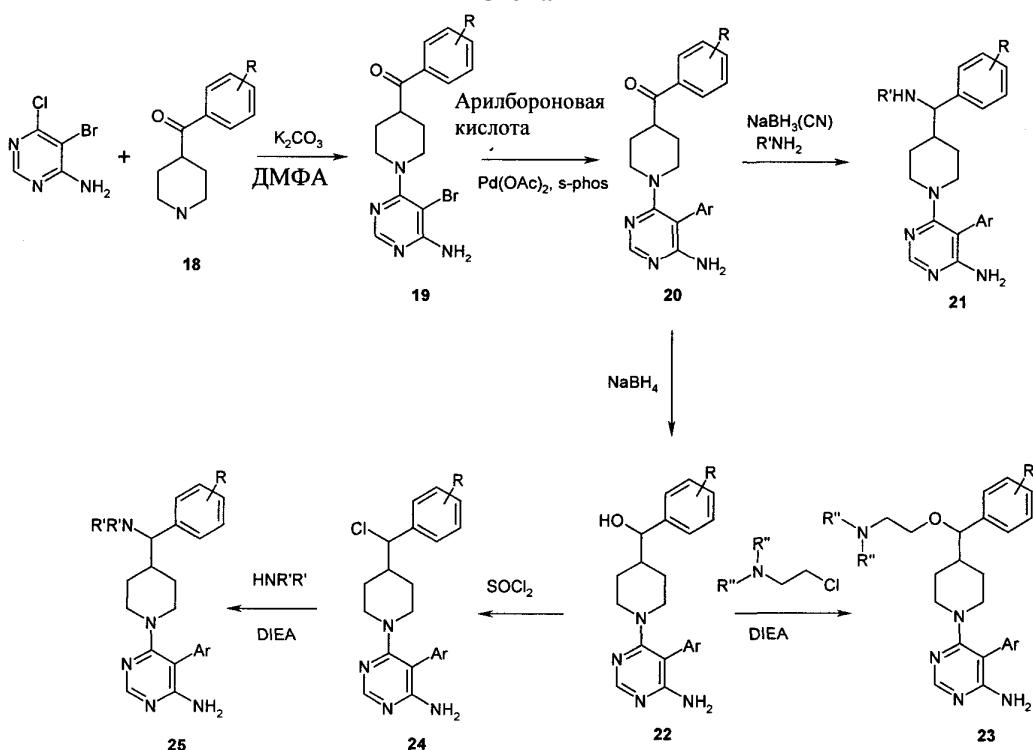
5-(4-Фторфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-амин вводили в реакцию с арил-альдегидами или кетонами в условиях восстановительного аминирования с получением желаемых соединений 10.

Схема 6



Замещение бромидов 11 вторичными аминами 12 обеспечивало получение кетонов 13, которые восстанавливали до спиртов 14. Спирты 14 превращали в соответствующие хлориды 15 с помощью тионилхлоридов. Хлориды 15 вводили в реакцию с промежуточными соединениями пиперазина 16 с получением желаемых продуктов 17.

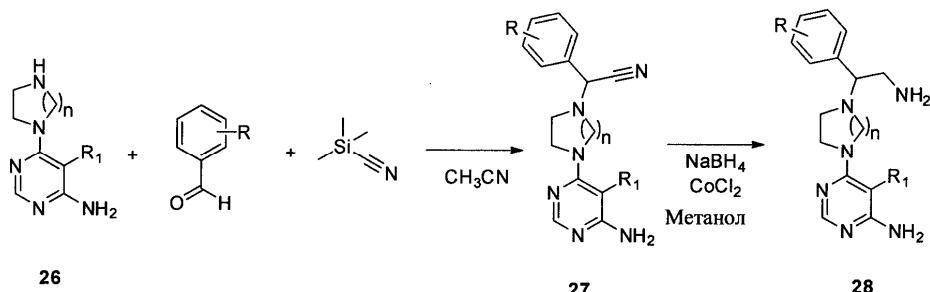
Схема 7



5-Бром-6-хлор-пиридин-4-иламин вводили в реакцию с вторичными аминами 18 в присутствии основания для получения промежуточных соединений бромида 19. Реакцию сочетания Сузуки осуществляли

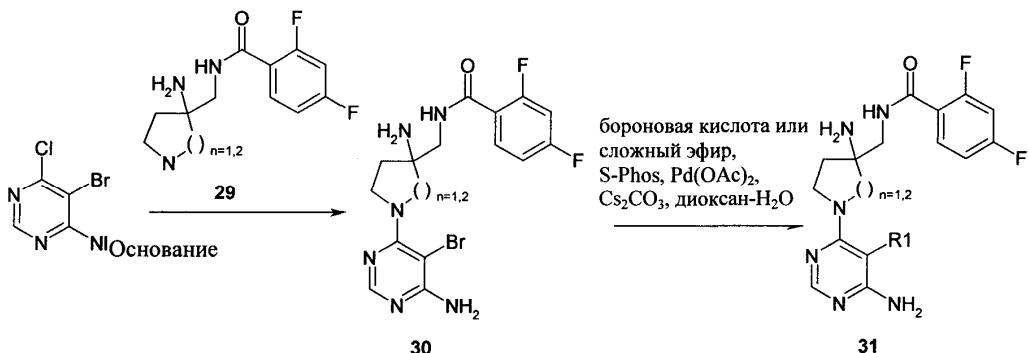
вляют с промежуточными соединениями бромида 19 и бороновой кислотой или сложным эфиром с получением промежуточных соединений кетона 20. Восстановительное аминирование промежуточных соединений кетона 20 с помощью аминов в присутствии цианоборогидрида натрия обеспечивало получение желаемых продуктов 21. Восстановление промежуточных соединений кетона 20 с помощью борогидрида натрия давало вторые спирты 22, которые также можно дополнительно превратить в соединения 23 путем алкилирования хлоридами. Соединения 25 получали через их хлоридные промежуточные соединения 24 из соответствующих спиртов 22.

Схема 8



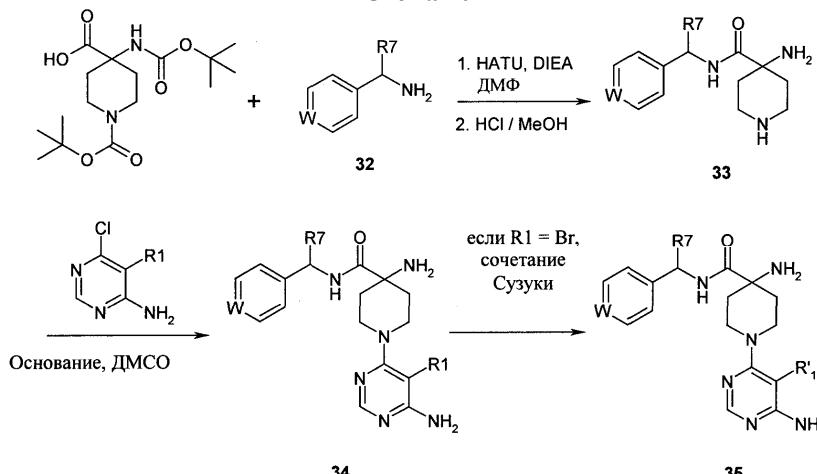
Реакция Штрекера с 4-гетероциклическими-6-аминопиримидином 26, арил-альдегидами и триметилсилицианидом обеспечивала получение нитрилов 27. Восстановление нитрилов давало первичный амин в качестве желаемых продуктов 28.

Схема 9



5-Бром-6-хлор-пиримидин-4-иламин вводили в реакцию с вторичными аминами 29 в присутствии основания для получения бромидов 30. Затем осуществляли реакцию сочетания Сузуки с бромидами 30 и бороновой кислотой или сложным эфиром с получением соединений 31.

Схема 10



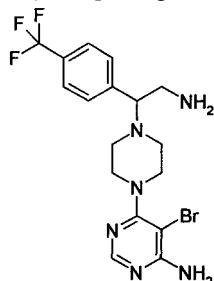
Амидное сочетание 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-4-карбоновой кислоты с аминами 32 с последующим снятием защиты Вос давало промежуточное соединение амина 33, которое вводили в реакцию с 6-амино-5-замещены-4-хлор пиридинами с получением соединений 34. Затем осуществляли реакцию сочетания Сузуки, если R1 соединений 34 является бромом с получением соединений 35.

Примеры

Примеры 136 и 209-213 были намеренно не включены, несмотря на непрерывность канцелярской нумерации соединений, описанных в данном изобретении.

Примеры (1)-(50) получали в соответствии со схемой 3.

6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-бром-пиrimидин-4-иламин ("1")



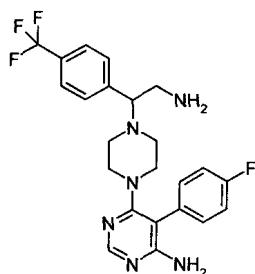
Промежуточное соединение (1.1): 2-пиперазин-1-ил-2-(4-трифторметилфенил)этиламин гидрохлорид.

Смесь трет-бутилового сложного эфира 4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-карбоновой кислоты (185 мг; 0.5 ммоль; 1.0 экв.) и 4 М хлороводород в диоксане (1.8 мл; 7.4 ммоль; 15 экв.) в метаноле (3.00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли эфир. Осадок фильтровали, промывали эфиром и сушили с получением гидрохлоридной соли 2-пиперазин-1-ил-2-(4-трифторметилфенил)этиламина в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 67%.

Смесь 5-бром-6-хлорпиrimидин-4-амина (51.6 мг; 0.24 ммоль, 1.0 экв.), промежуточного соединения (1.1) (100.0 мг; 0.24 ммоль, 1.0 экв.) и карбоната калия (97.5 мг; 0.7 ммоль; 3.0 экв.) в DMSO (2.00 мл) нагревали при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters, основные условия) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с выходом 70%.

ЖХ-МС: (M+1=445, набл.=445).

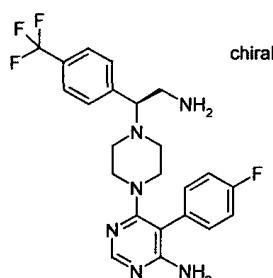
6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("2")



Смесь 6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-бром-пиrimидин-4-иламина (110.00 мг; 0.25 ммоль; 1.0 экв.), (4-фторфенил)бороновой кислоты (103.7 мг; 0.74 ммоль; 3.0 экв.), ацетата палладия(2+) (5.5 мг; 0.02 ммоль; 0.1 экв.), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (20.2 мг; 0.05 ммоль; 0.2 экв.) и карбоната цезия (241.4 мг; 0.74 ммоль; 3.0 экв.) в диоксане (5.00 мл) и воде (0.50 мл) в запаянной трубке перемешивали при 100°C в течение ночи. Сыреое вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (Waters, основные условия) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с выходом 75%.

ЖХ-МС: (M+1=461, набл.=461).

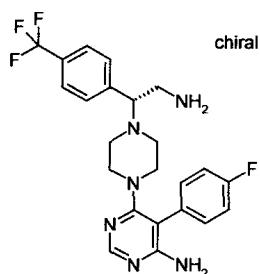
6-{4-[(S)-2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("3")



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (2).

ЖХ-МС: (M+1=461, набл.=461).

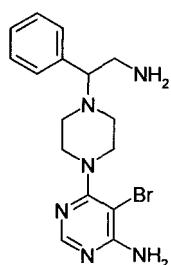
6-{4-[(R)-2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("4")



Указанное в заголовке соединение получали путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (2).

ЖХ-МС: (M+1=461, набл.=461).

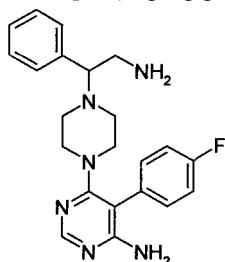
6-[4-(2-Амино-1-фенилэтил)пиперазин-1-ил]-5-бром-пиrimидин-4-иламин ("5")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием трет-бутилового сложного эфира 4-[2-амино-1-фенилэтил]пиперазин-1-карбоновой кислоты вместо трет-бутилового эфира 4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС: (M+1=377, набл.=377).

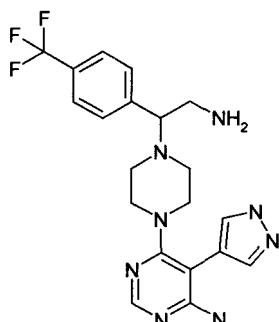
6-[4-(2-Амино-1-фенилэтил)пиперазин-1-ил]-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("6")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 6-{4-[2-амино-1-фенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-бром-пиrimидин-4-иламина вместо 6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-бром-пиrimидин-4-иламина.

ЖХ-МС: (M+1=393, набл.=393).

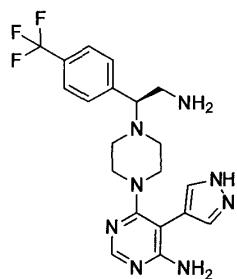
6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("7")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: (M+1=433, набл.=433).

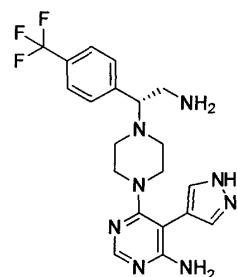
(S)-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-амин ("8").



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (7).

ЖХ-МС: ($M+1=433$, набл.=433).

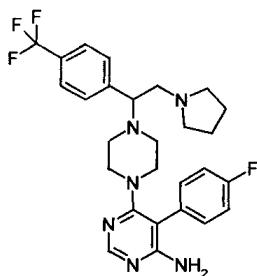
(R)-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("9").



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (7).

ЖХ-МС: ($M+1=433$, набл.=433).

5-(4-Фторфенил)-6-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пирамидин-4-амин ("10")



Промежуточное соединение (10.1): гидрохлоридная соль 1-(2-(пирролидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазина.

В сухую микроволновую пробирку добавляли трет-бутиловый эфир 4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (160.0 мг; 0.43 ммоль; 1.0 экв.), карбонат калия (296.1 мг; 2.14 ммоль; 5.0 экв.), 1,4-дибром-бутан (55.9 мкл; 0.47 ммоль; 1.1 экв.) и пробирку закрывали и присоединяли к вакууму на 10 с перед тем как наполнить N₂. Белую мутную смесь перемешивали при 83°C в течение ночи. Исходное вещество не обнаруживалось. Сырую смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью 10 г колонки KPNH с получением 68 мг Вос-защищенного промежуточного соединения (8.1).

В 25-мл колбу с полученным Вос защищенным указанным в заголовке соединением в MeOH (5 мл) медленно добавляли хлороводород (0.8 мл; 1.61 ммоль; 10.0 экв.) при 0°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ЖХМС не обнаруживала никакого исходного вещества. Сырую смесь концентрировали и направляли на использование на следующей стадии.

ЖХ-МС: ($M+1=328$, набл.=328).

Промежуточное соединение (10.2): 5-бром-6-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пирамидин-4-амин.

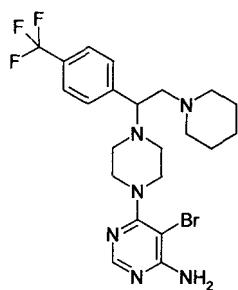
Промежуточное соединение (10.2) получали аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием промежуточного соединения (10.1).

ЖХ-МС: ($M+1=499$, набл.=499).

Пример (10) получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием промежуточного соединения (10.2).

ЖХ-МС: ($M+1=515$, набл.=515).

5-Бром-6-(4-(2-(пиперидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пирамидин-4-амин ("11")



Промежуточное соединение (11.1): гидрохлоридная соль 1-(2-(пиперидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазина.

Промежуточное соединение (11.1) (315 мг) получали аналогично способу, описанному для промежуточного соединения (10.1) с использованием 1,5-дигромпентана (120.38 мкл; 0.88 ммоль; 1.1 экв.) вместо 1,4-дигромбутана.

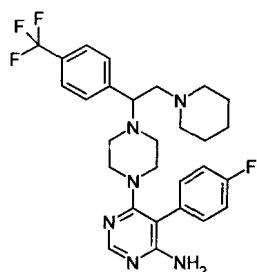
Концентрированный сырой продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: ($M+1=342$, набл.=342).

Пример (11) получали аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием промежуточного соединения (9.1).

ЖХ-МС: ($M+1=513$, набл.=513).

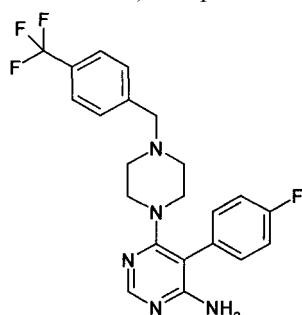
5-(4-Фторфенил)-6-{4-[2-пиперидин-1-ил-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("12")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=529$, набл.=529).

5-(4-Фторфенил)-6-[4-(4-трифторметилбензил)пиперазин-1-ил]пиrimидин-4-иламин ("13")



Промежуточное соединение (13.1): трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-5-бром-пиrimидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение (13.1) получали аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием трет-бутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты вместо 4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазина.

ЖХ-МС: ($M+1=358$, набл.=358).

Промежуточное соединение (13.2): трет-бутиловый эфир 4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение (13.2) получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=374$, набл.=374).

Промежуточное соединение (13.3): 5-(4-фторфенил)-6-пиперазин-1-ил-пиrimидин-4-иламин.

Смесь промежуточного соединения (10.2) (370 мг; 1 ммоль; 1.0 экв.), 4 М хлороводорода в диоксане (2.5 мл, 10 ммоль, 10 экв.) в MeOH (2.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиrom. Осадок фильтровали и промывали эфиrom с получением промежуточного соединения (10.3) в виде соли HCl.

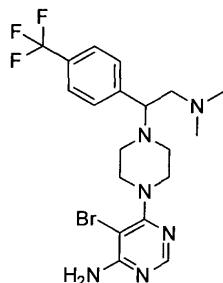
ЖХ-МС: ($M+1=274$, набл.=274).

Смесь промежуточного соединения (13.3) (60.0 мг; 0.22 ммоль; 1.0 экв.), 1-бромметил-4-

трифторметилбензола (52.48 мг; 0.22 ммоль; 1.00 экв.) и DIPEA (0.04 мл; 0.26 ммоль; 1.2 экв.) в ТГФ (2.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters, основные условия) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с выходом 76%.

ЖХ-МС: ($M+1=432$, набл.=432).

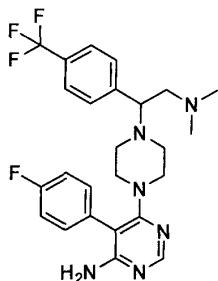
5-Бром-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)пиrimидин-4-амин ("14")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием N,N-диметил-2-(пиперазин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этанамина вместо 2-пиперазин-1-ил-2-(4-трифторметилфенил)этиламина.

ЖХ-МС: ($M+1=474$, набл.=474).

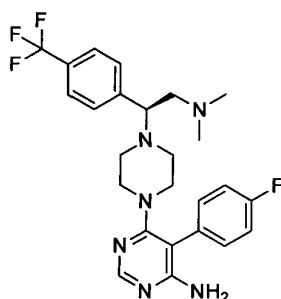
6-(4-(2-(Диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-амин ("15")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 5-бром-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)пиrimидин-4-амина вместо 6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-бромпиrimидин-4-амина.

ЖХ-МС: ($M+1=489$, набл.=489).

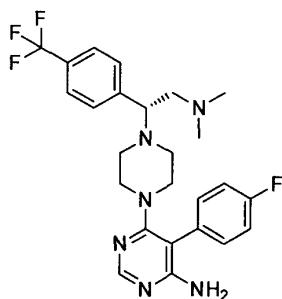
(S)-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-амин ("16")



Указанное в заголовке соединение получали путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (15).

ЖХ-МС: ($M+1=489$, набл.=489).

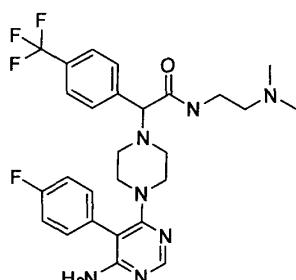
(R)-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-амин ("17")



Указанное в заголовке соединение получали путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (15).

ЖХ-МС: ($M+1=489$, набл.=489).

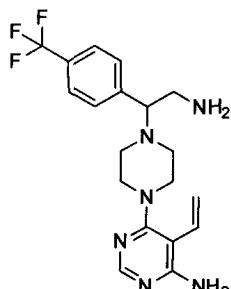
2-(4-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид ("18")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 2-(4-(6-амино-5-бромпирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида вместо 6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-бромпирамидин-4-амина.

ЖХ-МС: ($M+1=546$, набл.=546).

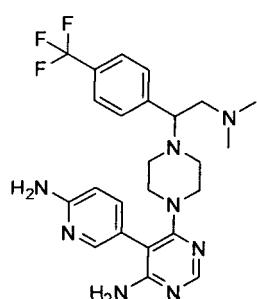
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-винилпирамидин-4-амин ("19")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: ($M+1=394$, набл.=394).

5-(6-Аминопиридин-3-ил)-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пирамидин-4-амин ("20")

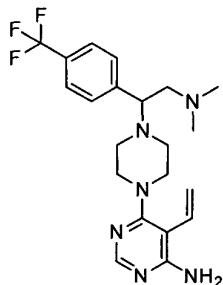


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (15) с использованием (6-аминопиридин-3-ил)бороновой кислоты вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: ($M+1=487$, набл.=487).

6-(4-(2-(Диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-винилпирамидин-4-

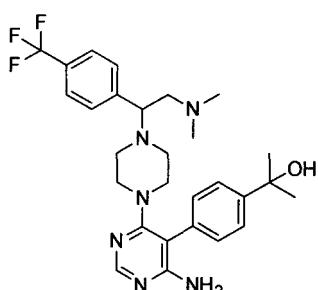
амин ("21")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (15) с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: ($M+1=421$, набл.=421).

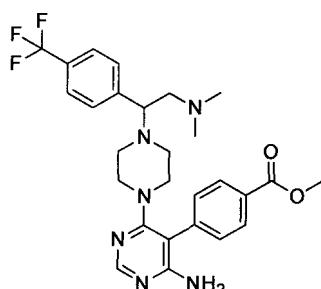
2-(4-(4-Амино-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)фенил)пропан-2-ол ("22")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (15) с использованием 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: ($M+1=529$, набл.=529).

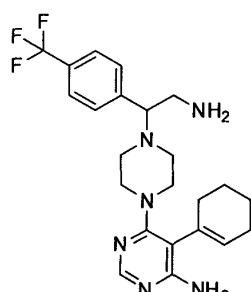
Метил 4-(4-амино-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензоат ("23")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (15) с использованием метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: ($M+1=529$, набл.=529).

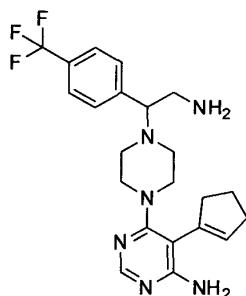
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиримидин-4-амин ("24")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием метил 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: (M+1=447, набл.=447).

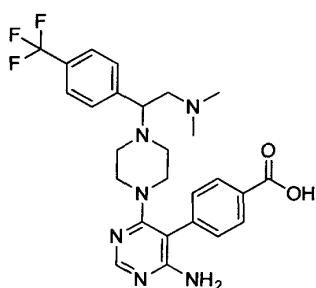
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(цикlopент-1-ен-1-ил)пиrimидин-4-амин ("25")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 2-(цикlopент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4-фторфенилбороновой кислоты.

ЖХ-МС: (M+1=433, набл.=433).

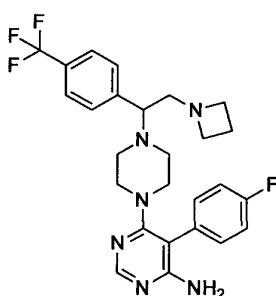
4-(4-Амино-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)пиrimидин-5-ил)бензойная кислота ("26")



В круглодонную колбу, содержащую метиловый сложный эфир 4-(4-амино-6-{4-[2-диметиламино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}пиrimидин-5-ил)бензойной кислоты, трифтормукусную кислоту (36.00 мг; 0.06 ммоль; 1.00 экв.) в ТГФ (2.00 мл) и воде (2.00 мл) добавляли 1н. водный раствор моногидрата гидроксида лития. Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч перед тем, как её концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Waters.

ЖХ-МС: (M+1=515, набл.=515).

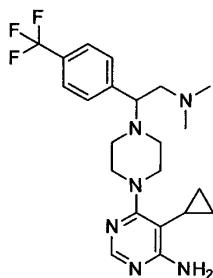
6-(4-(2-(Азетидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-амин ("27")



В микроволновую пробирку, содержащую 1-[2-хлор-2-(4-трифторметилфенил)этил]азетидин (32.26 мг; 0.12 ммоль; 1.00 экв.) из последней стадии в ацетонитриле (2.00 мл) добавляли 5-(4-фторфенил)-6-пiperазин-1-ил-пиrimидин-4-иламин (33.43 мг; 0.12 ммоль; 1.00 экв.), с последующим добавлением DI-PEA (0.06 мл; 0.37 ммоль; 3.00 экв.). Чистый раствор перемешивали при 60°C в течение ночи и затем при 75°C в течение 3 ч перед тем, как смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Waters.

ЖХ-МС: (M+1=501, набл.=501).

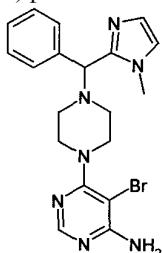
5-Циклопропил-6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)пиrimидин-4-амин ("28")



В микроволновую пробирку, содержащую 5-бром-6-{4-[2-диметиламино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}пиридин-4-иламин (84.00 мг; 0.18 ммоль; 1.00 экв.) в толуоле (3.00 мл; 28.23 ммоль; 159.07 экв.) и воде (0.30 мл; 16.65 ммоль; 93.84 экв.) добавляли ацетат палладия(ii) (3.98 мг; 0.02 ммоль; 0.10 экв.), циклопропилтрифторморборат калия (52.52 мг; 0.35 ммоль; 2.00 экв.), карбонат цезия (127.21 мг; 0.39 ммоль; 2.20 экв.) и 4,5-бис(дифенилfosфино)-9,9-диметилксантен (20.54 мг; 0.04 ммоль; 0.20 экв.). смесь нагревали в микроволновой печи при 125°C в течение 30 мин перед тем как её фильтровали, желаемый продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Waters.

ЖХ-МС: ($M+1=435$, набл.=435).

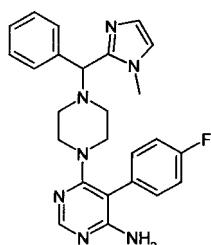
5-Бром-6-{4-[(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)фенилметил]пиперазин-1-ил}пиридин-4-иламин ("29")



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета с выходом 67.7% аналогично способу, описанному для примера (1), с использованием 1-[(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)фенилметил]пиперазина вместо 2-пиперазин-1-ил-2-(4-трифторметилфенил)этиламина.

ЖХ-МС: ($M+1=429.3$, набл.=429.2).

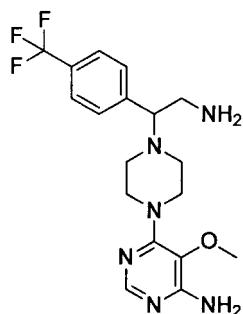
5-(4-Фторфенил)-6-{4-[(1-метил-1Н-имиазол-2-ил)фенилметил]пиперазин-1-ил}пиридин-4-иламин ("30")



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета с выходом 79% аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=443.5$, набл.=444.3).

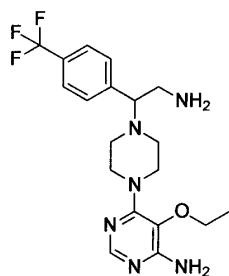
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метоксиридин-4-амин ("31")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).

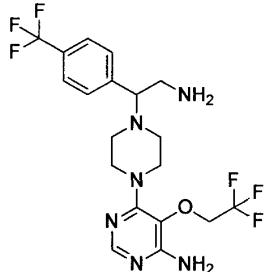
ЖХ-МС: ($M+1=397$, набл.=397).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-этоксиридин-4-амин ("32")



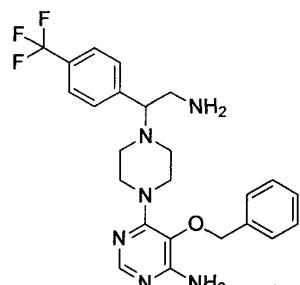
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).
ЖХ-МС: ($M+1=411$, набл.=411).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(2,2,2-трифторметокси)пириимидин-4-амин ("33")



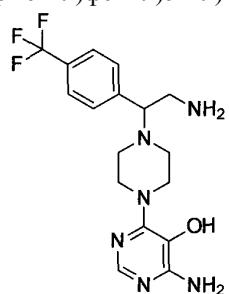
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).
ЖХ-МС: ($M+1=465$, набл.=465).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(бензилокси)пириимидин-4-амин ("34")



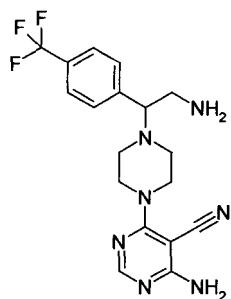
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).
ЖХ-МС: ($M+1=473$, набл.=473).

4-Амино-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)пириимидин-5-ол ("35")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).
ЖХ-МС: ($M+1=483$, набл.=483).

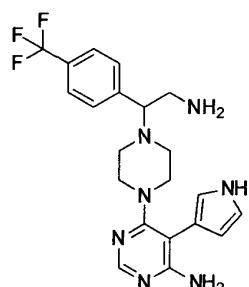
4-Амино-6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}пириимидин-5-карбонитрил ("36")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).

ЖХ-МС: ($M+1=392$, набл.=392).

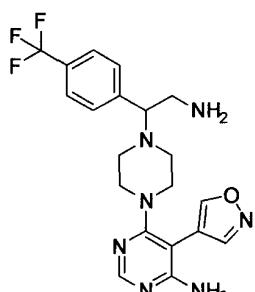
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиррол-3-ил)пирамидин-4-амин ("37")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=432$, набл.=432).

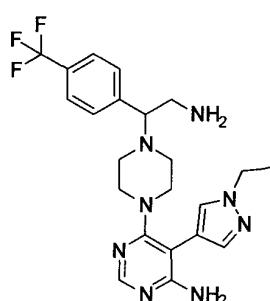
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(изоксазол-4-ил)пирамидин-4-амин ("38")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=434$, набл.=434).

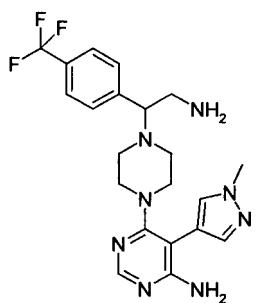
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("39")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

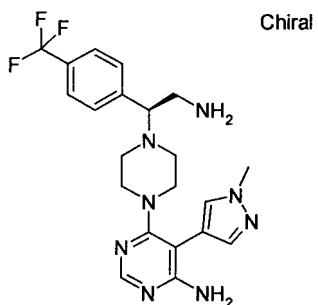
ЖХ-МС: ($M+1=461$, набл.=461).

6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("40")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).
ЖХ-МС: (M+1=447, набл.=447).

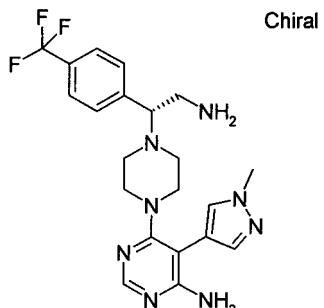
6-{4-[{(S)-2-Amino-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]piperazin-1-yl}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ил)пиримидин-4-иламин ("41")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (40).

ЖХ-МС: (M+1=447, набл.=447).

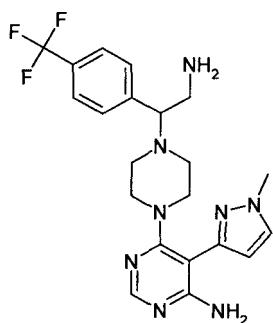
6-{4-[{(R)-2-Amino-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]piperazin-1-yl}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ил)пиримидин-4-иламин ("42")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (40).

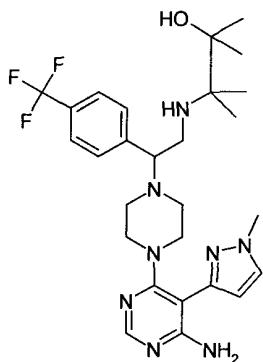
ЖХ-МС: (M+1=447, набл.=447).

6-(4-[2-Amino-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]пиперазин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-иламин ("43")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).
ЖХ-МС: (M+1=447, набл.=447).

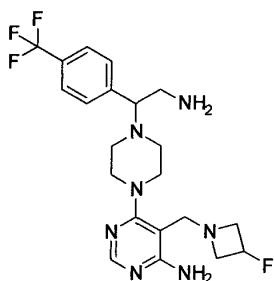
3-[2-{4-[6-Amino-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-(4-трифторметилфенил)этиламино]-2,3-диметил-бутан-2-ол ("44")



Указанное в заголовке соединение получали в виде побочного продукта примера (43).

ЖХ-МС: ($M+1=547$, набл.=547).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пириимидин-4-амин ("45")

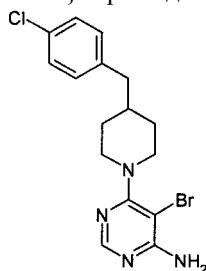


К 3-фтор-азетидингидрохлориду (17.64 мг; 0.12 ммоль; 1.05 экв.) в 1 мл DCE добавляли DIEA (0.04 мл; 0.23 ммоль; 2.00 экв.). После перемешивания при КТ в течение 10 мин, добавляли бензиловый сложный эфир [2-[4-(6-амино-5-формилпириимидин-4-ил)пиперазин-1-ил]-2-(4-трифторметилфенил)этил]-карбаминовой кислоты (60.00 мг; 0.11 ммоль; 1.00 экв.), с последующим добавлением п-триацетоксиборогидрида натрия (72.18 мг; 0.34 ммоль; 3.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Выливали реакционный раствор в ЭА, промывали 5% бикарбонатом натрия и соляным раствором. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с получением промежуточного соединения.

Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли в 1 мл метанола, добавляли 70 мг 10% Pd/C и затем 100 мг формиата аммония. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 15%).

ЖХ-МС: ($M+1=454$, набл.=454).

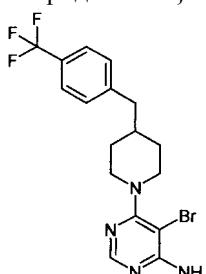
5-Бром-6-{4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил}пириимидин-4-амин ("46")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).

ЖХ-МС: ($M+1=382$, набл.=382).

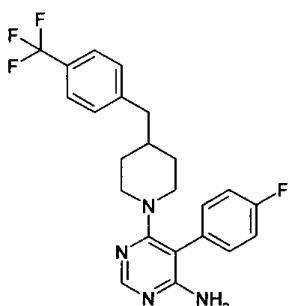
5-Бром-6-{4-(4-трифторметилбензил)пиперидин-1-ил}пириимидин-4-амин ("47")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (1).

ЖХ-МС: ($M+1=416$, набл.=416).

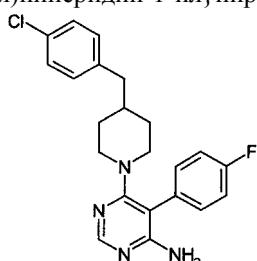
5-(4-Фторфенил)-6-{4-(4-трифторметилбензил)пиперидин-1-ил}пирамидин-4-амин ("48")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=431$, набл.=431).

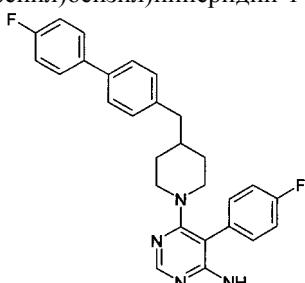
5-(4-Фторфенил)-6-{4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил}пирамидин-4-амин ("49")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=398$, набл.=398).

5-(4-Фторфенил)-6-{4-(4-(4-фторфенил)бензил)пиперидин-1-ил}пирамидин-4-амин ("50")

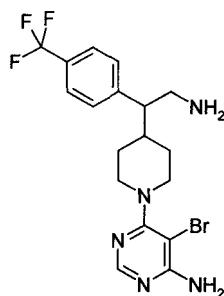


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2).

ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

Примеры (51)-(59) получали в соответствии со схемой синтеза 4.

6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-бром-пирамидин-4-иламин ("51")



Промежуточное соединение (51.1): трет-бутил 4-(циано(4-(трифторметил)фенил)метилен)-пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 4-(трифторметил)фенилацетонитрила (2560.9 мг; 13.83 ммоль; 1.06 экв.) в этаноле (50 мл), по каплям при КТ добавляли 21% этоксид натрия (5.70 мл; 15.27 ммоль; 1.17 экв.) в этаноле. После перемешивания в течение 30 мин, медленно добавляли раствор 1-бис-4-пиперидона (2600.00 мг; 13.05 ммоль; 1.00 экв.) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл насыщенного водного NH_4Cl и концентрировали до половины объема. Водный раствор экстрагировали эфиром трижды. Комбинированные органические

экстракты промывали соляным раствором, сушили и затем концентрировали с получением сырого продукта, который очищали путем хроматографии на Biotage с помощью смеси EtOAc/гексан (5-30%) с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (3200.00 мг, выход 66.9%).

Промежуточное соединение (51.2): гидрохлоридная соль 2-(пиперидин-4-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этанамина.

Раствор промежуточного соединения (51.1) (2000.0 мг; 5.46 ммоль; 1.00 экв.) в 50 мл метанола пропускали в H-Qube через 20% Pd(OH)₂ картридж при 1.5 мл/мин и КТ за один цикл. ЖХМС показывала чистый продукт в виде трет-бутил 4-(циано(4-(трифторметил)фенил)метил)пиперидин-1-карбоксилат. 10 мл 7.0н. NH₃ в метаноле добавляли к вышеуказанному раствору и затем раствор помещали в H-Qube через колонку Ni Рене в качестве картриджа 1.5 мл/мин и 45°C за один цикл. ЖХМС показывала чистую реакцию восстановления нитрила. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-карбоксилата, который добавляли 10 мл 4.0 М HCl в диоксане и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Осадок собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1600 мг, выход 77.7%).

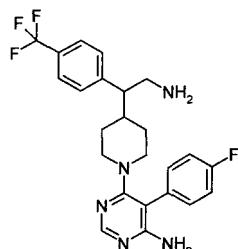
ЖХ-МС: (M+1=273, набл.=273).

Смесь 5-бром-6-хлорпиримидин-4-амина (317.78 мг; 1.45 ммоль; 1.00 экв.), промежуточного соединения (51.2) (500.00 мг; 1.45 ммоль; 1.00 экв.) и карбоната калия (600.48 мг; 4.34 ммоль; 3.00 экв.) в ДМСО (5.00 м) нагревали при 60°C в течение 14 ч.

Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters, основные условия) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: (M+1=444, набл.=444).

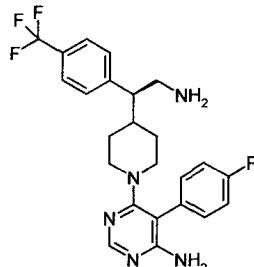
6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("52")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (2), с использованием 6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-бром-пирамидин-4-иламина вместо 6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-бром-пирамидин-4-иламина.

ЖХ-МС: (M+1=460, набл.=460).

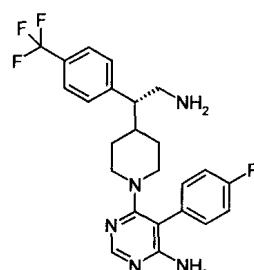
6-{4-[S]-2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("53")



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (52).

ЖХ-МС: (M+1=460, набл.=460).

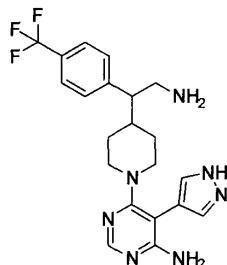
6-{4-[(R)-2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("54")



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (52).

ЖХ-МС: ($M+1=460$, набл.=460).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("55")



Промежуточное соединение (55.1): трет-бутил (2-(1-(6-амино-5-бромпирамидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)карбамат.

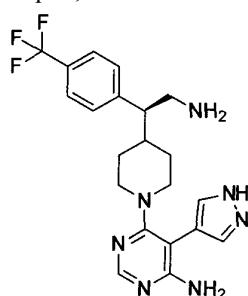
Смесь 6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-бромпирамидин-4-амина (1700 мг; 3.84 ммоль; 1.00 экв.) и ди-трет-бутил дикарбонат (837.62 мг; 3.84 ммоль; 1.00 экв.) в ТГФ (50 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и подвергали колонке SNAP (100 г), элюировали 30-80% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения (1400 мг, выход 67%).

ЖХ-МС: ($M+1=544$, набл.=543/544).

Смесь промежуточного соединения (55.1) (280.00 мг; 0.51 ммоль; 1.00 экв.). трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоновой кислоты (226.93 мг; 0.77 ммоль; 1.50 экв.) и карбоната цезия (335 мг, 1.03 ммоль, 2.0 экв.) в диоксане (3 мл) и воде (0.25 мл) дегазировали, и затем добавляли бис-(три-т-бутилфосфин)палладий(0) (39.43 мг; 0.08 ммоль; 0.15 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь перерабатывали и очищали с помощью колонки SNAP, элюировали 0-10% метанолом в ДХМ с получением трет-бутил 4-(4-амино-6-(4-(трет-бутилкарбонил)амино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)пирамидин-5-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (280 мг, выход 86%), который добавляли к 4 мл метанола и 3 мл 4.0 М HCl в диоксане и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом.

ЖХ-МС: ($M+1=432$, набл.=432).

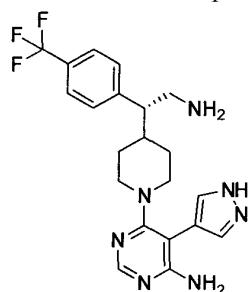
(S)-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("56") (показан в одном из энантиомеров, абсолютная хиральность неизвестна).



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (55).

ЖХ-МС: ($M+1=432$, набл.=432).

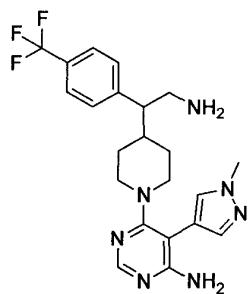
(R)-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("57") (показан в одном из энантиомеров, абсолютная хиральность неизвестна).



Указанное в заголовке соединение получали путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (55).

ЖХ-МС: ($M+1=432$, набл.=432).

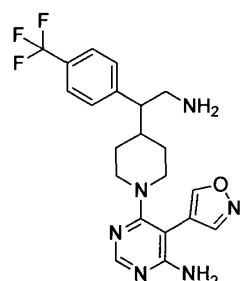
6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-амин ("58")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (55).

ЖХ-МС: ($M+1=446$, набл.=446).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-1-ил)-5-(изоксазол-4-ил)пиrimидин-4-амин ("59")

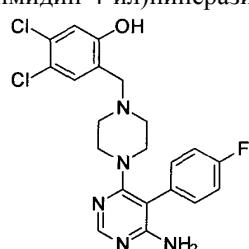


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (55).

ЖХ-МС: ($M+1=433$, набл.=433).

Примеры (60)-(63) получали в соответствии со схемой синтеза 5.

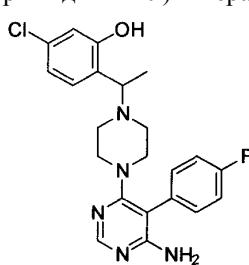
2-((4-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенол ("60")



Реакционную смесь 5-(4-фторфенил)-6-пиперазин-1-ил-пиrimидин-4-иламина (400.0 мг; 1.46 ммоль; 1.00 экв.), 4,5-дихлор-2-гидрокси-бензальдегид (279.5 мг; 1.46 ммоль; 1.00 экв.), уксусной кислоты (87.8 мг; 1.46 ммоль; 1.00 экв.) и триацетоксиборогидрида натрия (926.1 мг; 4.39 ммоль; 3.00 экв.) в DCE (10 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционный раствор разбавляли ДХМ и промывали соляным раствором. Органический слой сушили и концентрировали, потом добавляли 10 мл эфира и перемешивали в течение 5 мин. Осадок фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (528 мг, выход 80.5%).

ЖХ-МС: ($M+1=448$, набл.=448/450).

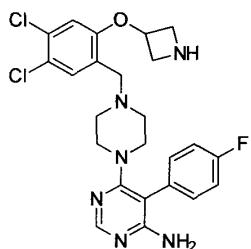
2-(1-(4-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)-5-хлорфенол ("61")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (60) путем введения в реакцию 5-(4-фторфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиrimидин-4-амина с 1-(4-хлор-2-гидроксифенил)этанон.

ЖХ-МС: ($M+1=428$, набл.=428/430).

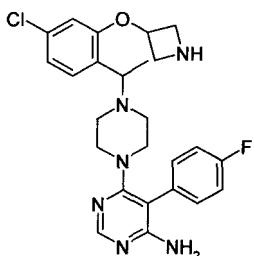
6-(4-(2-(Азетидин-3-илокси)-4,5-дихлорбензил)пиперазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-амин ("62")



Реакционную смесь 2-{4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-илметил}-4,5-дихлор-фенола (80.0 мг; 0.18 ммоль; 1.00 экв.), трет-бутилового эфира 3-йод-азетидин-1-карбоновой кислоты (60.6 мг; 0.21 ммоль; 1.20 экв.) и карбоната цезия (116.2 мг; 0.36 ммоль; 2.00 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали этил-ацетатом, отделенный органический слой промывали соляным раствором, сушили и концентрировали, и затем разбавляли в метаноле (1 мл) с последующим добавлением 4.0 М HCl в диоксане (2 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Waters (кислотные условия) с выходом указанного в заголовке соединения (37 мг, выход 33.6%).

ЖХ-МС: (M+1=504, набл.=504/506).

6-(4-{1-[2-(Азетидин-3-илокси)-4-хлорфенил]этил}пиперазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("63")

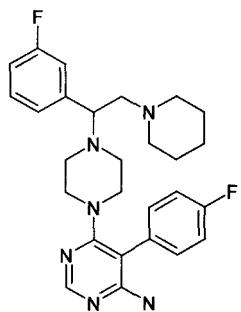


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (62) с использованием 2-((4-(6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенола.

ЖХ-МС: (M+1=483, набл.=483).

Примеры (64)-(137) получали в соответствии со схемой синтеза 6.

5-(4-Фторфенил)-6-{4-[1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("64")



Промежуточное соединение (64.1): 1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этанон.

Смесь 2-бром-1-(3-фторфенил)этанон (5.0 г; 23.04 ммоль; 1.0 экв.), пиперидина (2.30 мл; 23.04 ммоль; 1.0 экв.) и DIEA (4.89 мл; 27.65 ммоль; 1.20 экв.) в CHCl₃ (100 мл) нагревали с обратным ходильником в течение ночи. Смесь разделяли между CHCl₃ и насыщенным водным NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 222 (M+H).

Промежуточное соединение (64.2): 1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этанол.

К раствору промежуточного соединения (64.1) 1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этана (1.50 г; 6.78 ммоль; 1.00 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли борогидрид натрия (0.38 г; 10.17 ммоль; 1.50 экв.) и 1 мл воды и 1 каплю 10% NaOH. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между CHCl₃ и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением 1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этанола. ЖХ-МС: 224 (M+H).

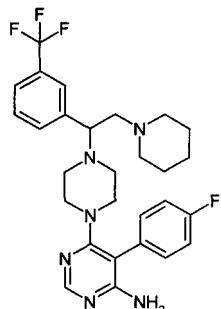
Промежуточное соединение (64.3): 1-[2-хлор-2-(3-фторфенил)этил]пиперидин.

К раствору промежуточного соединения (64.2) (2.00 г; 8.96 ммоль; 1.00 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (3.27 мл; 44.79 ммоль; 5.00 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя, твердое вещество суспензировали в EtOAc и твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 242 (M+H).

Смесь промежуточного соединения (64.3) (50.00 мг; 0.21 ммоль; 1.00 экв.), 5-(4-фторфенил)-6-пиперазин-1-ил-пирамидин-4-иламина (80.12 мг; 0.21 ммоль; 1.00 экв.) и DIEA (0.18 мл; 1.03 ммоль; 5.00 экв.) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой для получения указанное в заголовке соединение.

ЖХ-МС: (M+1=479, набл.=479).

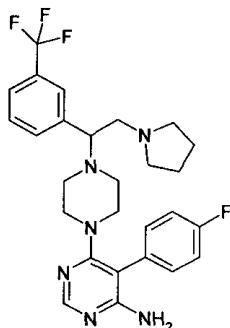
5-(4-Фторфенил)-6-{4-[1-(3-трифторметилфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("65")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=529, набл.=529).

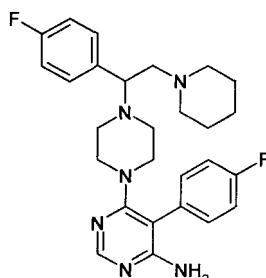
5-(4-Фторфенил)-6-{4-[1-(3-трифторметилфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("66")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=514, набл.=514).

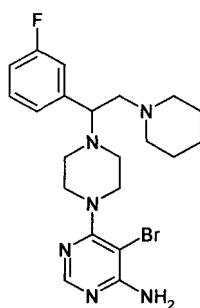
5-(4-Фторфенил)-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("67")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

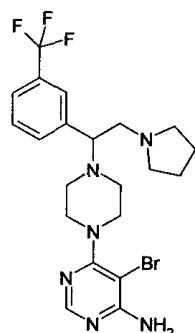
ЖХ-МС: (M+1=479, набл.=479).

5-Бром-6-{4-[1-(3-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("68")



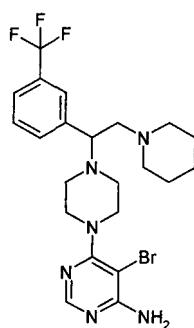
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=463$, набл.=463).

5-Бром-6-{4-[1-(3-трифторметилфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("69")



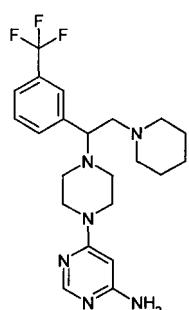
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=499$, набл.=499).

5-Бром-6-{4-[1-(3-трифторметилфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("70")



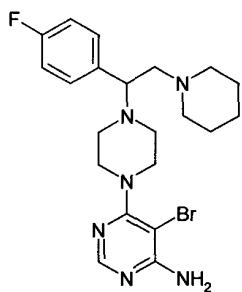
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=513$, набл.=513).

6-{4-[1-(3-ТриФторметилфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("71")



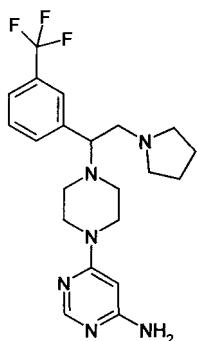
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=435$, набл.=435).

5-Бром-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("72")



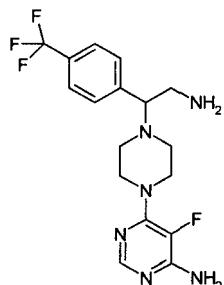
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: (M+1=463, набл.=463).

6-{4-[1-(3-Трифторметилфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("73")



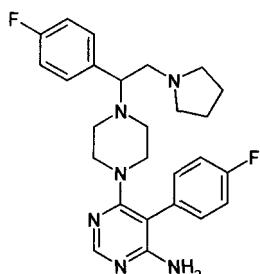
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: (M+1=421, набл.=421).

6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-фтор-пиrimидин-4-иламин ("74")



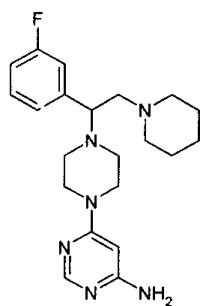
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: (M+1=385, набл.=385).

5-(4-Фторфенил)-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("75")



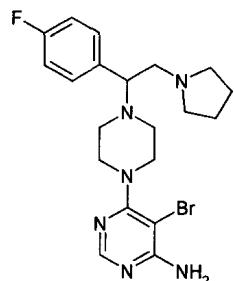
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: (M+1=465, набл.=465).

6-{4-[1-(3-Фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("76")



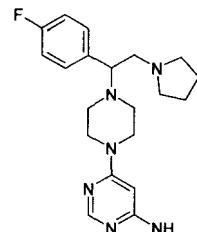
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=385$, набл.=385).

5-Бром-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("77")



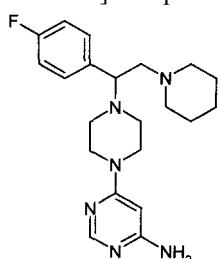
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=449$, набл.=449).

6-{4-[1-(4-Фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("78")



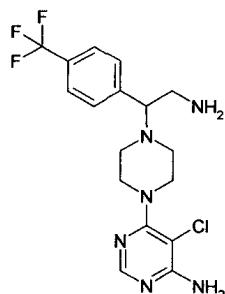
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=371$, набл.=371).

6-{4-[1-(4-Фторфенил)-2-пиперидин-1-ил-этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-4-иламин ("79")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=485$, набл.=485).

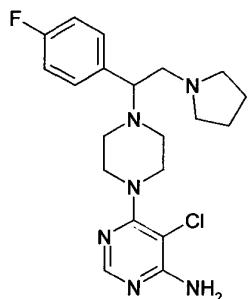
6-{4-[2-Амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-хлор-пирамидин-4-иламин ("80")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=401, набл.=401).

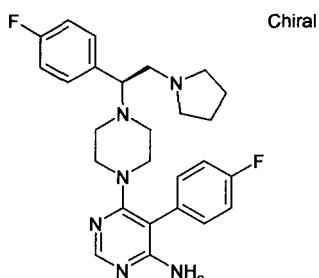
5-Хлор-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пiperазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("81")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=405, набл.=405).

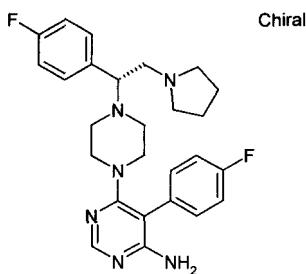
(R)-5-(4-фторфенил)-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пiperазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("82")



Указанное в заголовке соединение получали посредством хиального разделения примера (75).

ЖХ-МС: (M+1=465, набл.=465).

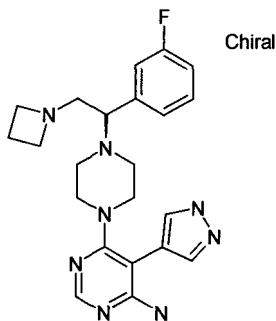
(S)-5-(4-фторфенил)-6-{4-[1-(4-фторфенил)-2-пирролидин-1-ил-этил]пiperазин-1-ил}пиrimидин-4-иламин ("83")



Указанное в заголовке соединение получали посредством хиального разделения примера (75).

ЖХ-МС: (M+1=465, набл.=465).

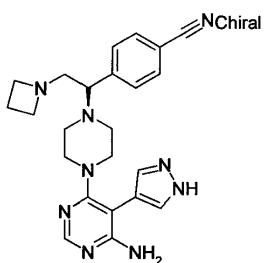
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("84")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (3).

ЖХ-МС: (M+1=423, набл.=423).

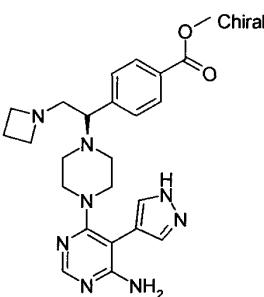
4-(1-{4-[6-Амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-ил]пiperазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("85")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=430$, набл.=430).

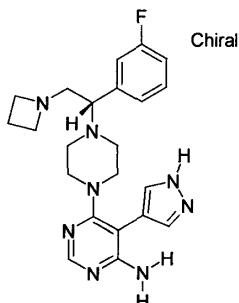
Метиловый сложный эфир 4-{1-[4-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензойной кислоты ("86")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=463$, набл.=463).

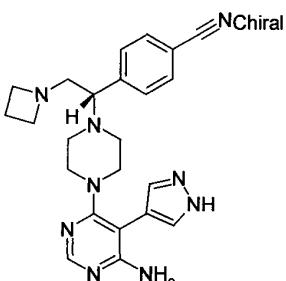
6-{4-[*(S*)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("87")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=423$, набл.=423).

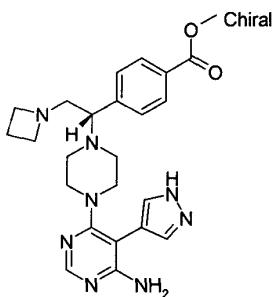
4-((*S*)-1-{4-[6-Амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("88")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=430$, набл.=430).

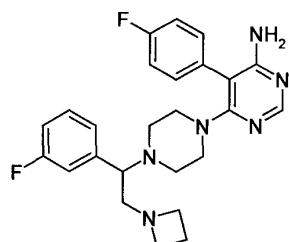
Метиловый сложный эфир 4-((*S*)-1-{4-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензойной кислоты ("89")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

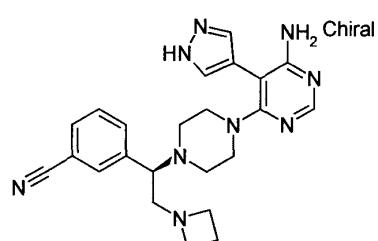
ЖХ-МС: ($M+1=463$, набл.=463).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиридин-4-иламин ("90")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64). ЖХ-МС: ($M+1=451$, набл.=451).

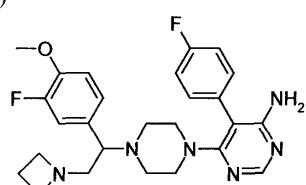
3-((R)-1-{4-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("91")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

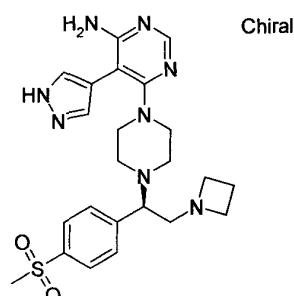
ЖХ-МС: ($M+1=430$, набл.=430).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиридин-4-иламин ("92")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64). ЖХ-МС: ($M+1=481$, набл.=481).

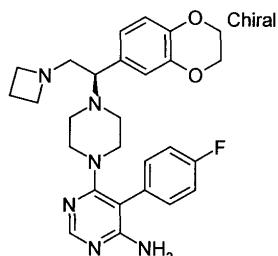
6-{4-[(R)-2-Азетидин-1-ил-1-(4-метансульфонилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-иламин ("93")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), за-

тем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.
ЖХ-МС: (M+1=483, набл.=483).

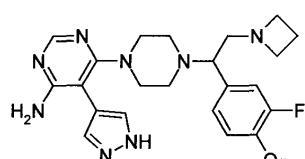
6-{4-[*(R*)-2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("94")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: (M+1=491, набл.=491).

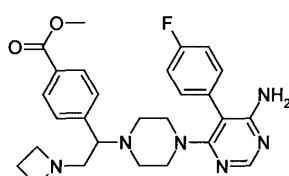
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("95")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=453, набл.=453).

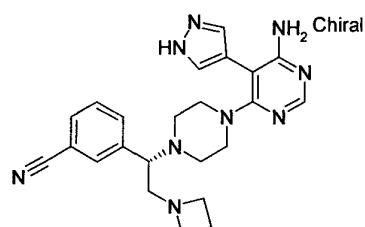
Метиловый сложный эфир 4-{1-Н-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензойной кислоты ("96")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=491, набл.=491).

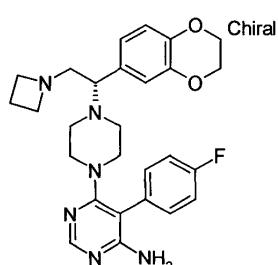
3-((S)-1-{4-[6-Амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бенzonитрил ("97")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: (M+1=430, набл.=430).

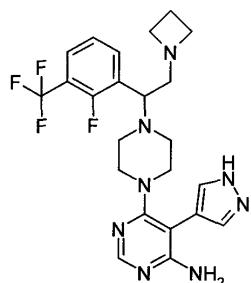
6-{4-[*(S*)-2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("98")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: (M+1=491, набл.=491).

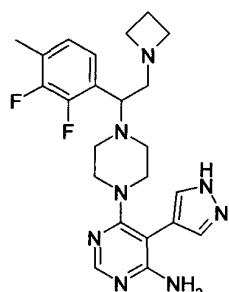
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("99")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=491, набл.=491).

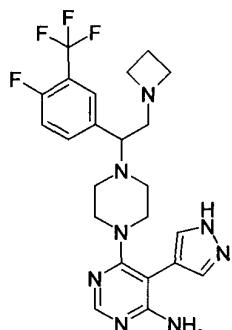
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дифтор-4-метилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("100")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=430, набл.=430).

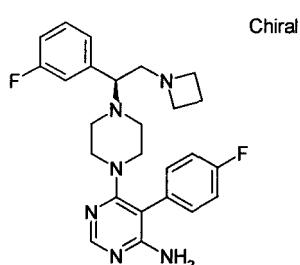
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("101")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: (M+1=491, набл.=491).

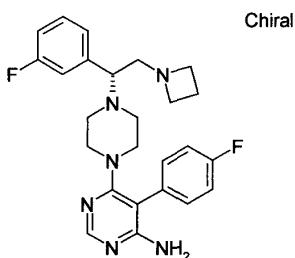
6-{4-[(S)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("102")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: (M+1=451, набл.=451).

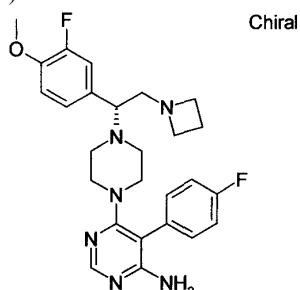
6-{4-[(R)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("103")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=451$, набл.=451).

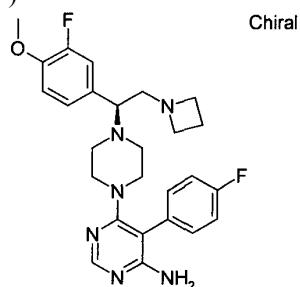
6-{4-[((R)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пириимидин-4-иламин ("104")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=481$, набл.=481).

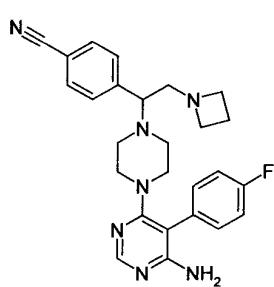
6-{4-[((S)-2-Азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пириимидин-4-иламин ("105")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=481$, набл.=481).

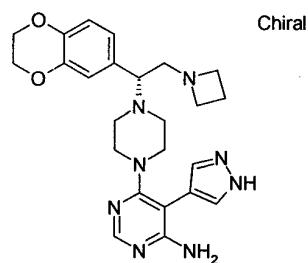
4-(1-{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пириимидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("106")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: ($M+1=458$, набл.=458).

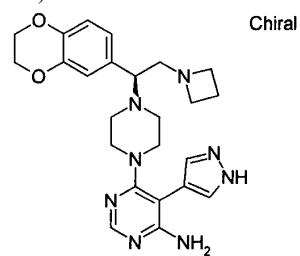
6-{4-[((R)-2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-1Н-пиразол-4-ил)пириимидин-4-иламин ("107")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=463$, набл.=463).

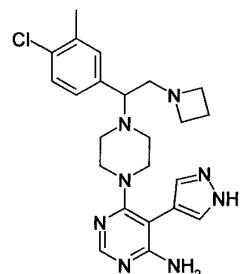
6-{4-[(S)-2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("108")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=463$, набл.=463).

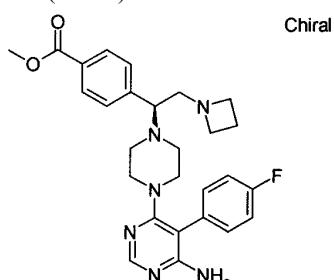
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-метилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("109")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).

ЖХ-МС: ($M+1=453$, набл.=453).

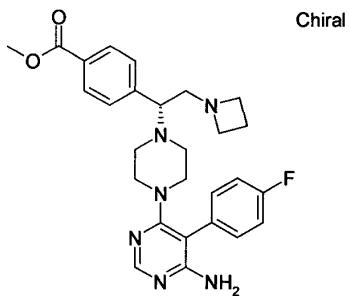
Метиловый сложный эфир 4-((S)-1-{4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензойной кислоты ("110")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=491$, набл.=491).

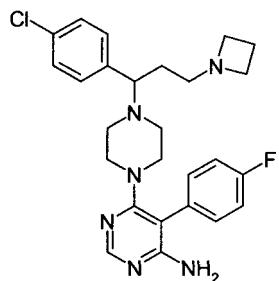
Метиловый сложный эфир 4-((R)-1-{4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензойной кислоты ("111")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

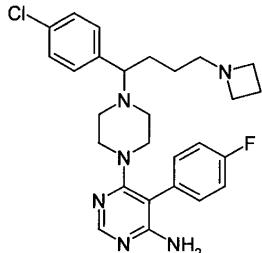
ЖХ-МС: ($M+1=491$, набл.=491).

6-{4-[3-Азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("112")



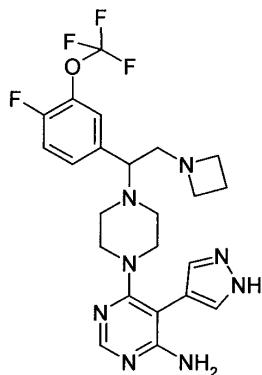
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64). ЖХ-МС: ($M+1=482$, набл.=482).

6-{4-[4-Азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)бутил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("113")



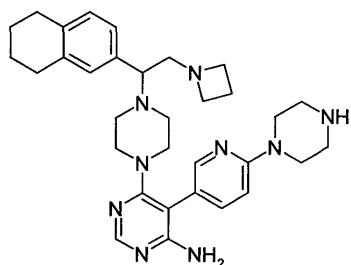
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64). ЖХ-МС: ($M+1=496$, набл.=496).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-фтор-3-трифторметоксифенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("114")



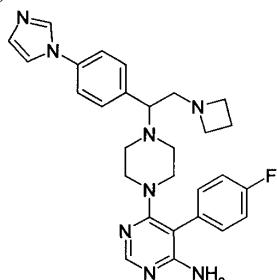
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64). ЖХ-МС: ($M+1=507$, набл.=507).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(6-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)пирамидин-4-иламин ("115")



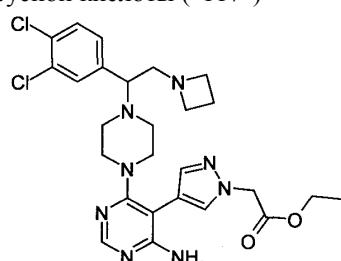
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=554$, набл.=554).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-имидазол-1-ил-фенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("116")



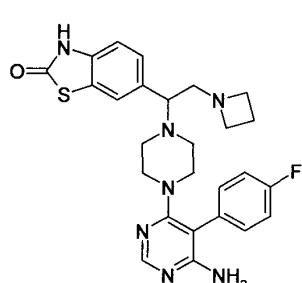
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=499$, набл.=499).

Этиловый сложный эфир [4-(4-амино-6-{4-[2-азетидин-1-ил-1-(3,4-дихлорфенил)этоксигенометил]пиперазин-1-ил}пирамидин-5-ил)пиразол-1-ил]уксусной кислоты ("117")



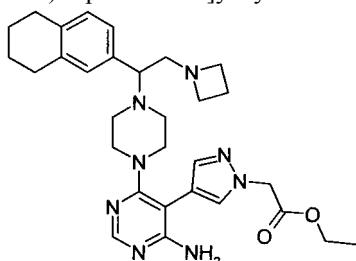
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=560$, набл.=560).

6-(1-{4-[6-Амино-5-(4-фоторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этоксигенометил)-3Н-бензотиазол-2-он ("118")



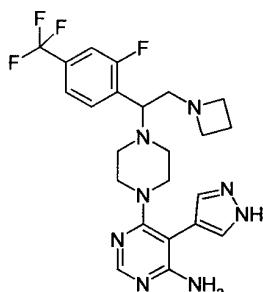
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=506$, набл.=506).

Этиловый сложный эфир [4-(4-амино-6-{4-[2-азетидин-1-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидрофенантренин-2-ил)этоксигенометил]пиперазин-1-ил}пирамидин-5-ил)пиразол-1-ил]уксусной кислоты ("119")



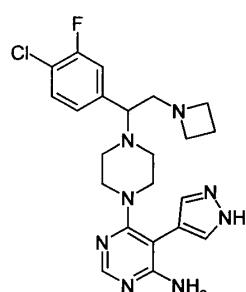
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=545$, набл.=545).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2-фтор-4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("120")



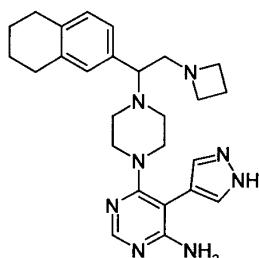
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=491$, набл.=491).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("121")



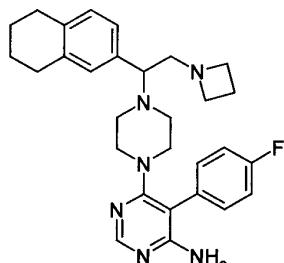
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-ил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("122")



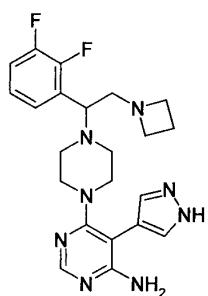
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=459$, набл.=459).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-ил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("123")



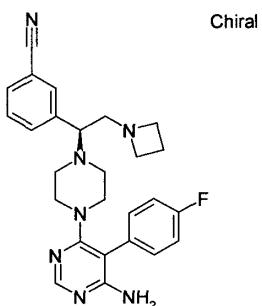
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=487$, набл.=487).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дифторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиrimидин-4-иламин ("124")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=441$, набл.=441).

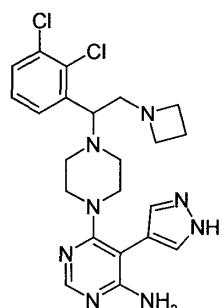
3-((S)-1-{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("125")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

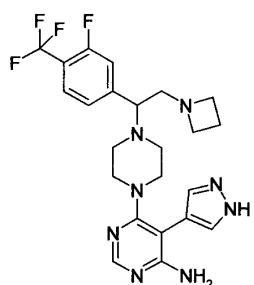
ЖХ-МС: ($M+1=458$, набл.=458).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2,3-дихлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("126")



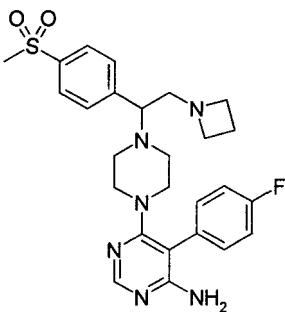
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=474$, набл.=474).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-фтор-4-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("127")



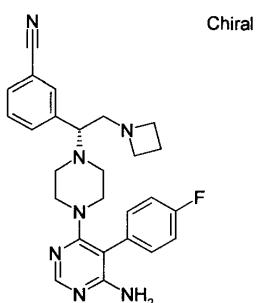
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=491$, набл.=491).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-метансульфонилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("128")



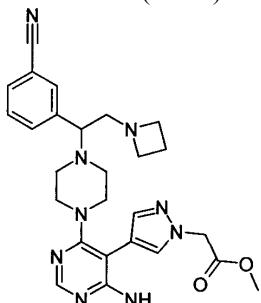
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=511$, набл.=511).

3-((R)-1-{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-азетидин-1-ил-этил)бензонитрил ("129")



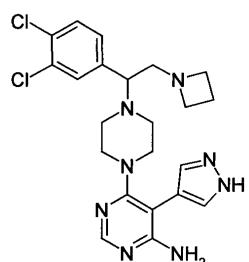
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64), затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.
ЖХ-МС: ($M+1=458$, набл.=458).

Метиловый сложный эфир [4-(4-амино-6-{4-[2-азетидин-1-ил-1-(3-циано-фенил)этил]пиперазин-1-ил}пирамидин-5-ил)пиразол-1-ил]уксусной кислоты ("130")



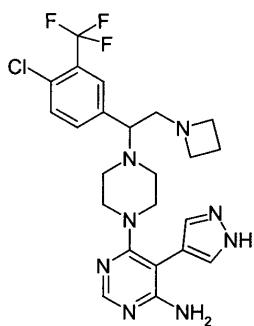
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=502$, набл.=502).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3,4-дихлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("131")



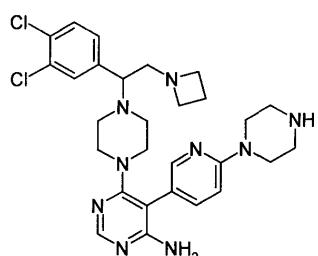
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=474$, набл.=474).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(4-хлор-3-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-иламин ("132")



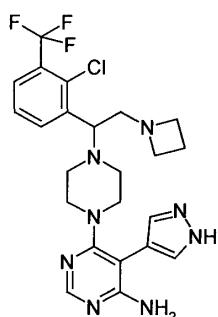
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=507$, набл.=507).

6-(4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3,4-дихлорфенил)этил]пиперазин-1-ил)-5-(6-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламин ("133")



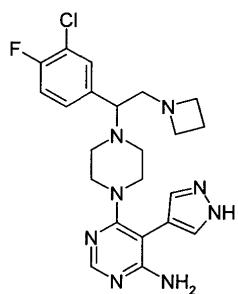
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=569$, набл.=569).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2-хлор-3-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-иламин ("134")



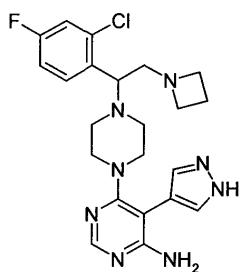
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=507$, набл.=507).

6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-иламин ("135")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

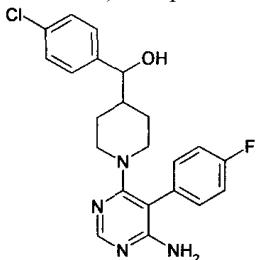
6-{4-[2-Азетидин-1-ил-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-иламин ("137")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (64).
ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

Примеры (138)-(151) получали в соответствии со схемой синтеза 7.

1-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперидин-4-ил-4-(хлорфенил)метанол ("138")



Промежуточное соединение (138.1): [1-(6-амино-5-бром-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-ил]-4-(хлорфенил)метанон.

Смесь 5-бром-6-хлор-пирамидин-4-иламина (2.0 г, 9.59 ммоль, 1.0 экв.), 4-хлорфенилпиперидин-4-ил-метанона (2.36 г, 10.55 ммоль, 1.10 экв.) и карбоната калия (6.63 г, 47.97 ммоль, 5.0 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи, после выливания реакционной смеси в воду, осадок собирали с получением промежуточного соединения (138.1).

ЖХ-МС: ($M+1=396$, набл.: 396).

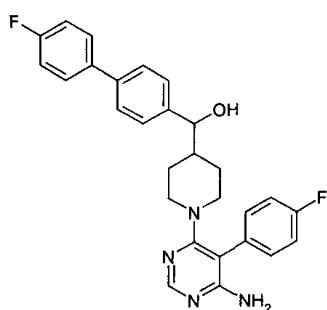
Промежуточное соединение (138.2): {1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-4-(хлорфенил)метанон.

Смесь промежуточного соединения (84.1) (2.0 г, 5.05 ммоль, 1.0 экв.), 4-фторфенилбороновой кислоты (707.24 мг, 5.05 ммоль, 1.0 экв.), ацетата палладия (113.48 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), s-фосфина (415.01 мг, 1.01 ммоль, 0.2 экв.), и карбоната цезия (3293.76 мг, 10.11 ммоль, 2.0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1.0 мл) в запечатанной пробирке перемешивали при 50°C в течение ночи. После обычной обработки, сырой продукт очищали с помощью очистки препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения (138.2).

ЖХ-МС: ($M+1=411$, набл.: 411).

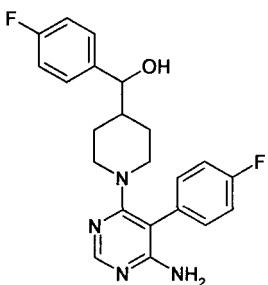
К раствору промежуточного соединения (138.2) (500 мг, 1.22 ммоль, 1.0 экв.) в метаноле (15 мл) добавляли борогидрид натрия (70 мг, 1.85 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи. После концентрации, смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в названии соединения. МС-ЖХ ($M+1=414$, набл.: 414).

1-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперидин-4-ил-(4-(4-фторфенил)фенил)метанол ("139")



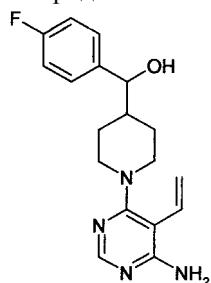
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (138).
ЖХ-МС: ($M+1=473$, набл.=473).

1-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперидин-4-ил-4-(фторфенил)метанол ("140")



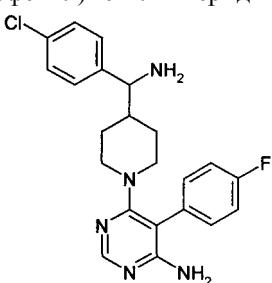
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (138).
ЖХ-МС: ($M+1=397$, набл.=397).

1-(6-Амино-5-винилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил-4-(фторфенил)метанол ("141")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (138).
ЖХ-МС: ($M+1=329$, набл.=329).

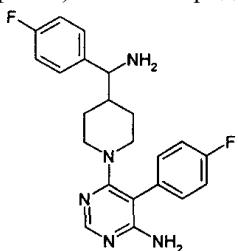
5-(4-Фторфенил)-6-(4-амино(4-хлорфенил)метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин ("142")



К раствору промежуточного соединения (138.2) (150 мг, 0.38 ммоль, 1.0 экв.) и ацетата аммония (337 мг, 4.3 ммоль, 12 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (1.90 ммоль, 5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. После концентрации смесь разбавляли этилацетатом и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

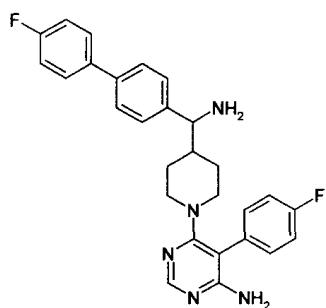
ЖХ-МС: ($M+1=413$, набл.=413).

5-(4-Фторфенил)-6-{4-амино(4-фторфенил)метилпиперидин-1-ил}пиримидин-4-амин ("143")



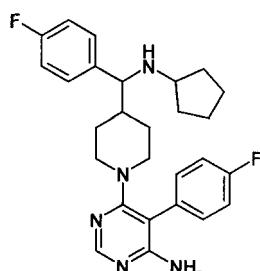
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (142).
ЖХ-МС: ($M+1=396$, набл.=396).

5-(4-Фторфенил)-6-{4-амино(4-(4-фторфенил)фенил)метилпиперидин-1-ил}пиримидин-4-амин ("144")



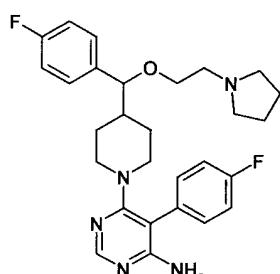
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (142).
ЖХ-МС: ($M+1=472$, набл.=472).

6-(4-((Циклопентиламино)(4-фторфенил)метил)пиперидин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пириимидин-4-амин ("145")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (142).
ЖХ-МС: ($M+1=464$, набл.=464).

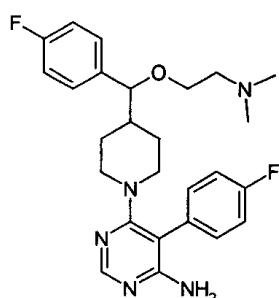
5-(4-Фторфенил)-6-(4-((4-фторфенил)(2-(пирролидин-1-ил)этокси)метил)пиперидин-1-ил)пириимидин-4-амин ("146")



К раствору примера (138) (150 мг, 0.38 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (75.67 мг, 1.89 ммоль, 5.0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 1-(2-хлорэтил)пирролидин гидрохлорид (77.22 мг, 0.45 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После обычной обработки указанное в заголовке соединение получали путем очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой.

ЖХ-МС: ($M+1=494$, набл.=494).

5-(4-Фторфенил)-6-(4-((4-фторфенил)(2-(диметиламино)этокси)метил)пиперидин-1-ил)пириимидин-4-амин ("147")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (146).
ЖХ-МС: ($M+1=468$, набл.=468).

5-(4-Фторфенил)-6-(4-((4-фторфенил)(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пириимидин-4-амин ("148").

Промежуточное соединение (148.1): 6-{4-[хлор-(4-фторфенил)метил]пиперидин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пириимидин-4-иламин.

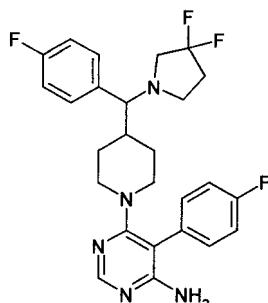
К раствору примера (140) (700 мг, 1.77 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0.32 мл, 4.41 ммоль, 2.5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи. После удаления растворителей твердое вещества суспензировали в этилацетате и фильтровали с получением промежуточного соединения (94.1).

ЖХ-МС: (M+1: 415, набл.: 415).

Смесь промежуточного соединения (148.1) (50 мг, 0.12 ммоль, 1.0 экв.), пирролидина (17.14 мг, 0.24 ммоль, 2 экв.) и DIEA (77.88 мг, 0.60 ммоль, 5 экв.) в NMP (3 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Указанное в заголовке соединение получали путем очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной fazой.

ЖХ-МС: (M+1=450, набл.=450).

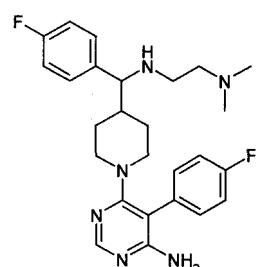
5-(4-Фторфенил)-6-(4-((4-фторфенил)(3-дифторпирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-амин ("149")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (148).

ЖХ-МС: (M+1=486, набл.=486).

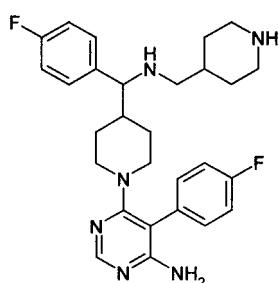
1-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)(4-((4-фторфенил))метил)диметилэтан-1,2-диамин ("150")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (148).

ЖХ-МС: (M+1=467, набл.=467).

5-(4-Фторфенил)-(((6-(4-фторфенил)пиперидин-4-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-амин ("151")

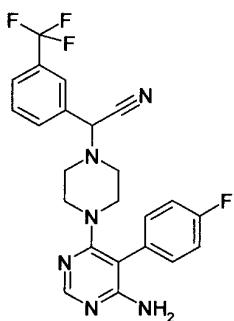


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (148).

ЖХ-МС: (M+1=493, набл.=493).

Примеры (152)-(194) получали в соответствии со схемой синтеза 8.

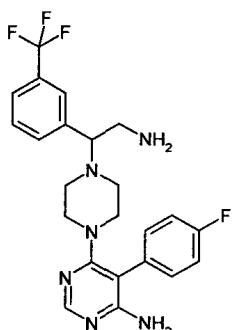
{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пиридин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(3-трифторметилфенил)-ацетонитрил ("152")



В круглодонную колбу, оснащенную магнитным мешалником, растворяли 5-(4-фторфенил)-6-пиперазин-1-ил-пирамидин-4-иламин (1 экв.) и 3-трифторметилбензальдегид (1.05 экв.) в ацетонитриле. Пробирку запечатывали резиновой пробкой, затем разряжали и наполняли обратно аргоном. В этот запечатанный сосуд добавляли триметилсилил цианид (1.05 экв.) и реакционной смеси позволяли перемещаться при комнатной температуре до завершения. Реакционную смесь гасили путем добавления равного количества хлорида аммония (насыщенный, водный раствор), затем экстрагировали этилацетатом. Затем органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

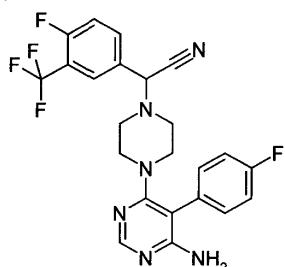
6-{4-[2-Амино-1-(3-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("153")



К перемешиваемой смеси примера (152) (76.0 мг; 0.17 ммоль; 1.0 экв.) и хлорида кобальта (2.2 мг; 0.02 ммоль; 0.1 экв.) в метаноле (5.0 мл), по порциям добавляли борогидрид натрия (32.8 мг; 0.83 ммоль; 5.0 экв.) при 0°C. После добавления реакционную смесь оставляли при КТ и перемешивали пока она не считалась завершенной с помощью ЖХМС. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой для получения указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС: ($M+1=461$, набл.=461).

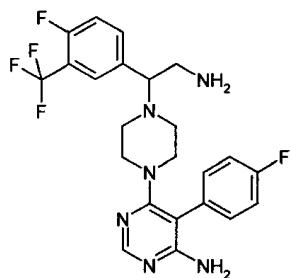
{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(4-фтор-3-трифторметилфенил)ацетонитрил ("154")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).

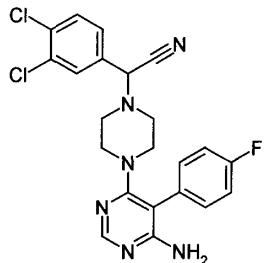
ЖХ-МС: ($M+1=475$, набл.=475).

6-{4-[2-Амино-1-(4-фтор-3-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("155")



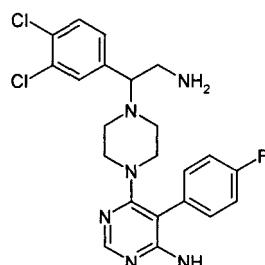
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=479$, набл.=479).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(3,4-дихлорфенил)ацетонитрил ("156")



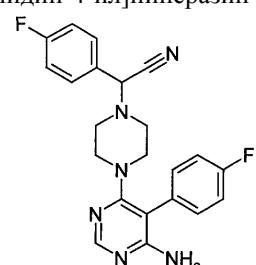
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=457$, набл.=457).

6-{4-[2-Амино-1-(3,4-дихлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("157")



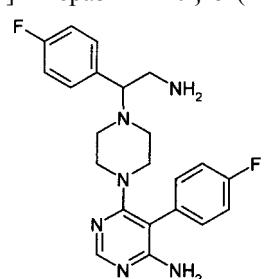
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=461$, набл.=461).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(4-фторфенил)ацетонитрил ("158")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=407$, набл.=407).

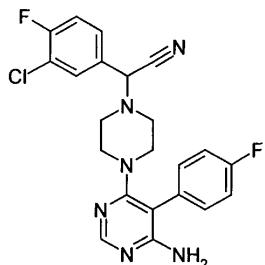
6-{4-[2-Амино-1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("159")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).

ЖХ-МС: ($M+1=411$, набл.=411).

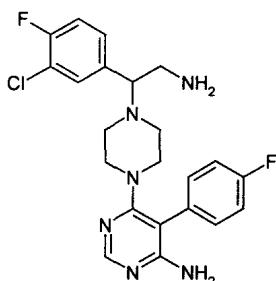
{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(3-хлор-4-фторфенил)ацетонитрил ("160")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).

ЖХ-МС: ($M+1=441$, набл.=441).

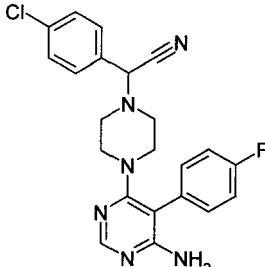
6-{4-[2-Амино-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("161")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).

ЖХ-МС: ($M+1=445$, набл.=445).

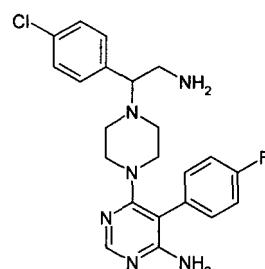
{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(4-хлорфенил)ацетонитрил ("162")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).

ЖХ-МС: ($M+1=423$, набл.=423).

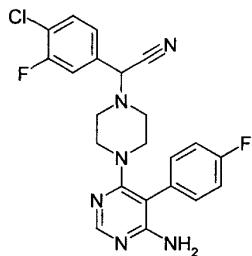
6-{4-[2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("163")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).

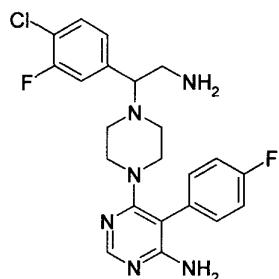
ЖХ-МС: ($M+1=427$, набл.=427).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(4-хлор-3-фторфенил)ацетонитрил ("164")



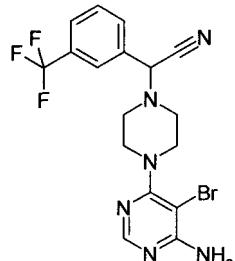
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=441$, набл.=441).

6-{4-[2-Амино-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("165")



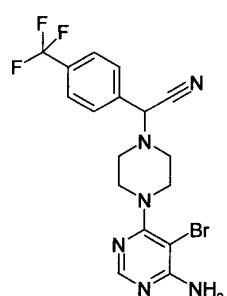
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=445$, набл.=445).

[4-(6-Амино-5-бром-пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил]-
(3-трифторметилфенил)ацетонитрил ("166")



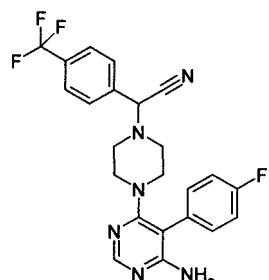
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=442$, набл.=442).

[4-(6-Амино-5-бром-пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил]-
(4-трифторметилфенил)ацетонитрил ("167")



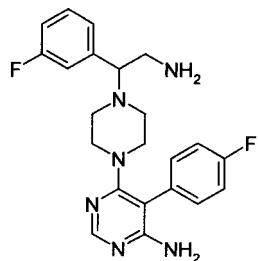
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=442$, набл.=442).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-
(4-трифторметилфенил)ацетонитрил ("168")



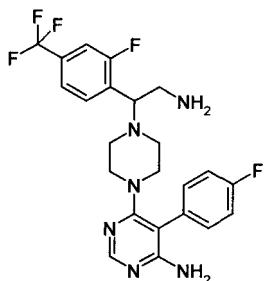
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=442$, набл.=442).

6-{4-[2-Амино-1-(3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("169")



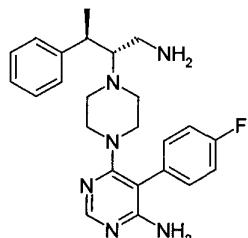
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=411$, набл.=411).

6-{4-[2-Амино-1-(2-фтор-4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("170")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=479$, набл.=479).

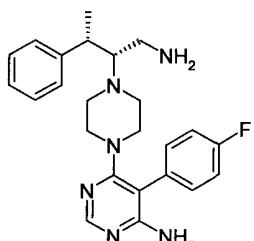
6-[4-((1R,2R)-1-Аминометил-2-фенилпропил)пiperазин-1-ил]-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("171")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153),
затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

ЖХ-МС: ($M+1=421$, набл.=421).

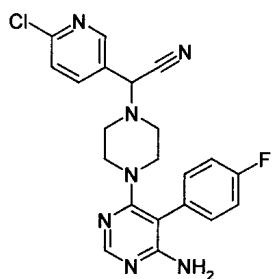
6-[4-((1R,2S)-1-Аминометил-2-фенилпропил)пiperазин-1-ил]-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-иламин ("172")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153),
затем выделяли путем хирального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии.

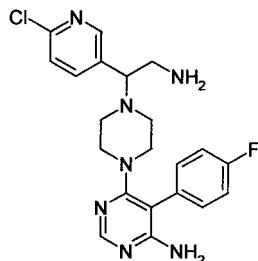
ЖХ-МС: ($M+1=421$, набл.=421).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пiperазин-1-ил}-(6-хлор-пиридин-3-ил)ацетонитрил
("173")



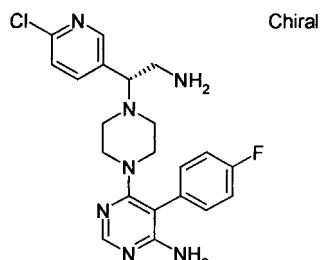
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=424$, набл.=424).

6-{4-[2-Амино-1-(6-хлор-пиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("174")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=428$, набл.=428).

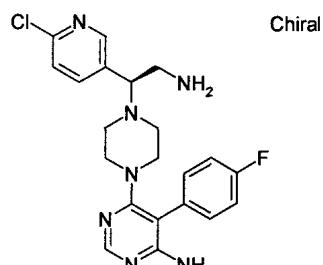
6-{4-[(R)-2-Амино-1-(6-хлор-пиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("175")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (174).

ЖХ-МС: ($M+1=428$, набл.=428).

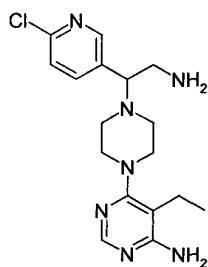
6-{4-[(S)-2-Амино-1-(6-хлор-пиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("176")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (174).

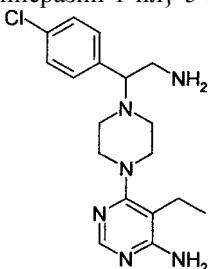
ЖХ-МС: ($M+1=428$, набл.=428).

6-{4-[2-Амино-1-(6-хлор-пиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-этилпирамидин-4-иламин ("177")



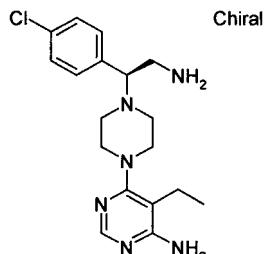
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: (M+1=362, набл.=362).

6-{4-[2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-этилпиримидин-4-иламин ("178")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: (M+1=361, набл.=361).

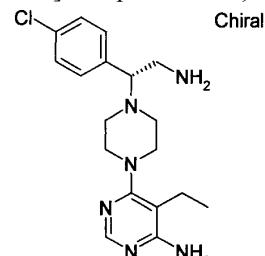
6-{4-[(S)-2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-этилпиримидин-4-иламин ("179")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (178).

ЖХ-МС: (M+1=361, набл.=361).

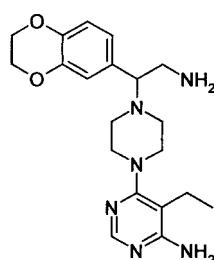
6-{4-[(R)-2-Амино-1-(4-хлорфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-этилпиримидин-4-иламин ("180")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (178).

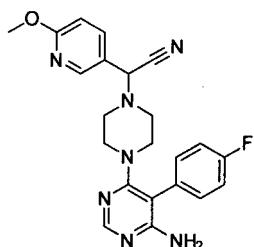
ЖХ-МС: (M+1=361, набл.=361).

6-{4-[2-Амино-1-(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-этилпиримидин-4-иламин ("181")



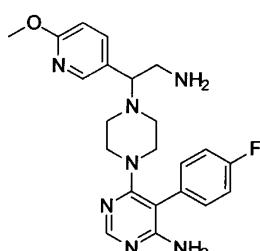
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: (M+1=385, набл.=385).

2-(4-(6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(6-метоксиридин-3-ил)ацетонитрил ("182")



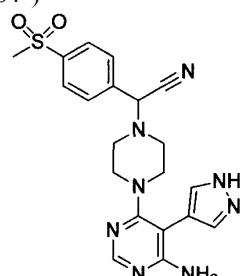
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=420$, набл.=420).

6-(4-(2-Амино-1-(6-метоксиридин-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-амин ("183")



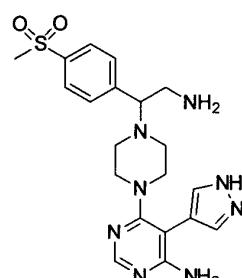
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=424$, набл.=424).

2-(4-(6-Амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетонитрил ("184")



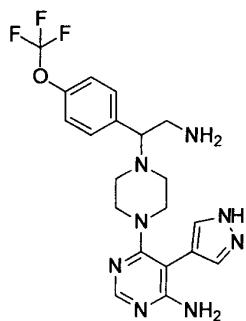
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=439$, набл.=439).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("185")



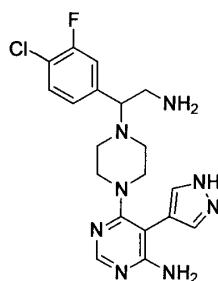
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=443$, набл.=443).

6-(4-(2-Амино-1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("186")



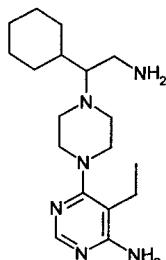
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: (M+1=449, набл.=449).

6-(4-(2-Амино-1-(4-хлоро-3-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин ("187")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: (M+1=417, набл.=417).

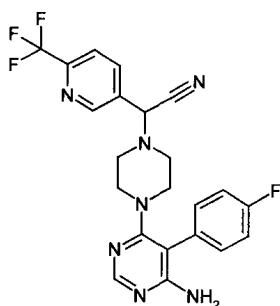
6-[4-(2-Амино-1-циклогексилэтил)пиперазин-1-ил]-5-этилпирамидин-4-иламин ("188")



К раствору [4-(6-Амино-5-этилпирамидин-4-ил)пиперазин-1-ил]-циклогексилацетонитрила (28.00 мг; 0.09 ммоль; 1.00 экв.) в ТГФ (4.00 мл; 49.37 ммоль; 579.16 экв.), добавляли 9-bbn гидрид лития (0.38 мл; 0.38 ммоль; 4.50 экв.) в ТГФ и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция не завершена, и что исходное вещество до сих пор присутствует. Добавляли ещё 0.1 мл раствора 9-bbn гидрида лития и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 60°C. ЖХ-МС анализ показывал, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали через стеклянный мембранный шприцевой фильтр и упаривали досуха. Осадок растворяли в ДМСО (3 мл) и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters, основный буфер) с получением указанного в заголовке соединения (13.9 мг; 0.04 ммоль) в виде белого стекла в 47.2% выход.

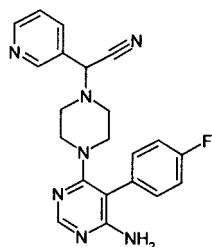
ЖХ-МС: (M+1=333.4, набл.=333.3).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(6-трифторметилпиридин-3-ил)ацетонитрил ("189")



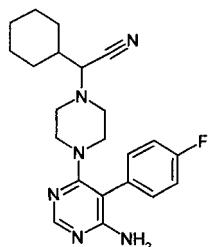
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: (M+1=458.4, набл.=458.2).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил} пиридин-3-илацетонитрил ("190")



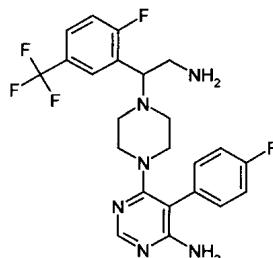
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=390.4$, набл.=390.2).

{4-[6-Амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}циклогексилацетонитрил ("191")



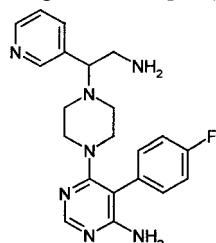
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (152).
ЖХ-МС: ($M+1=395.5$, набл.=395.3).

6-{4-[2-Амино-1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("192")



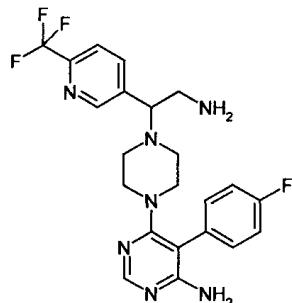
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=479.4$, набл.=479.3).

6-[4-(2-Amino-1-pyridin-3-yl-ethyl)piperazin-1-yl]-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-иламин ("193")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (153).
ЖХ-МС: ($M+1=394.4$, набл.=394.2).

6-{4-[2-Амино-1-(6-трифторметилпиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин ("194")



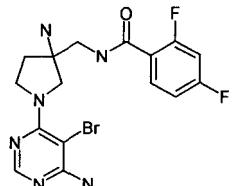
Указанное в заголовке соединение получали путем гидрирования {4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-(6-трифторметилпиридин-3-ил)ацетонитрила (20.00 мг; 0.04 ммоль; 1.00 экв.) в 15 мл метанола и перемешивания 50 мг Pd/C 10% в встряхивателе Парра в тече-

ние ночи при комнатной температуре и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии низкого давления (Yamazen, основный буфер).

ЖХ-МС: ($M+1=462.4$, набл.=462.5).

Примеры (195)-(208) получали в соответствии со схемой синтеза 9.

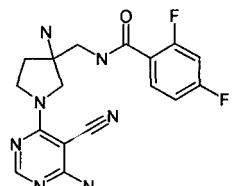
N-[3-Амино-1-(6-амино-5-бром-пиrimидин-4-ил)пирролидин-3-илметил]-2,4-дифторбензамид ("195")



Смесь 5-бром-6-хлорпиридин-4-амина (272.7 мг; 1.24 ммоль; 1.02 экв.), N-[(3-аминопирролидин-3-ил)метил]-2,4-дифторбензамида дигидрохлорида (400.0 мг; 1.22 ммоль; 1.0 экв.), карбоната калия (336.8 мг; 2.44 ммоль; 2.0 экв.) в ДМСО (5.00 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали и сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Waters, основные условия) с получением указанного в заголовке соединения в 76% выход.

ЖХ-МС: ($M+1=427$, набл.=427).

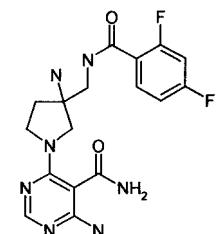
N-[3-Амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пирролидин-3-илметил]-2,4-дифторбензамид ("196")



Смесь 4-амино-6-хлорпиридин-5-карбонитрила (72.0 мг; 0.47 ммоль; 1.02 экв.), N-[(3-аминопирролидин-3-ил)метил]-2,4-дифторбензамида дигидрохлорида (150.0 мг; 0.46 ммоль; 1.0 экв.), карбоната калия (126.3 мг; 0.91 ммоль; 2.0 экв.) в ДМСО (2.00 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали и сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Waters, ацетонитрил/0.1% NH₄OH в воде) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 70%.

ЖХ-МС: ($M+1=374$, набл.=374).

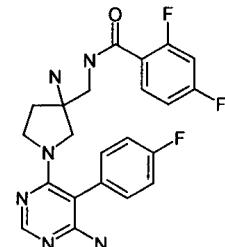
4-Амино-6-{3-амино-3-[(2,4-дифторбензоиламино)метил]пирролидин-1-ил}пиридин-5-карбоксамид ("197")



Перекись водорода (0.38 мл; 4.29 ммоль; 40.0 экв.) добавляли по каплям к смеси N-{{3-амино-1-(6-амино-5-цианопиrimидин-4-ил)пирролидин-3-ил}метил}-2,4-дифторбензамида (40.0 мг; 0.11 ммоль; 1.0 экв.) и карбоната калия (118.45 мг; 0.86 ммоль; 8.0 экв.) в ДМСО (3.0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь затем перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали и сырой продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (Yamazen, ацетонитрил/0.1% NH₄OH в воде) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 40%.

ЖХ-МС: ($M+1=392$, набл.=392).

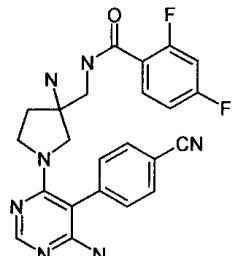
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("198")



Смесь N-{[3-амино-1-(6-амино-5-бромпиrimидин-4-ил)пирролидин-3-ил]метил}-2,4-дифторбензамида (70.0 мг; 0.16 ммоль; 1.0 экв.), 4-фторфенилбороновой кислоты (45.8 мг; 0.33 ммоль; 2.0 экв.), ацетата палладия (1.8 мг; 0.01 ммоль; 0.05 экв.), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)fosфина (6.7 мг; 0.02 ммоль; 0.10 экв.) и карбоната цезия (160.1 мг; 0.49 ммоль; 3.0 экв.) в диоксане (4 мл) и воде (0.5 мл) в микроволновой пробирке нагревали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали и сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters, ацетонитрил/0.1% NH₄OH в воде) с получением указанного в заголовке соединения с выходом 61%.

ЖХ-МС: (M+1=443, набл.=443).

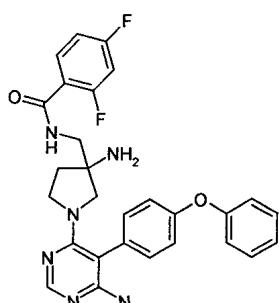
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(4-циано-фенил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("199")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=450, набл.=450).

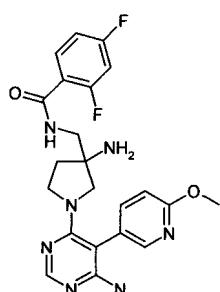
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("200")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=517, набл.=517).

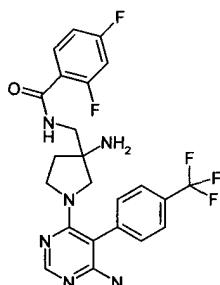
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(6-метоксипиридин-3-ил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("201")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=456, набл.=456).

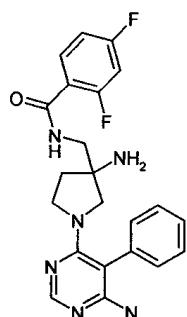
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(4-трифторметилфенил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("202")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=493, набл.=493).

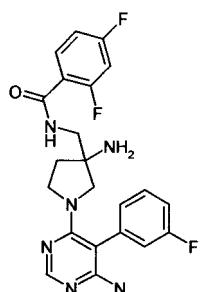
N-[3-Амино-1-(6-амино-5-фенилпиrimидин-4-ил)пирролидин-3-илметил]-2,4-дифторбензамид ("203")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=425, набл.=425).

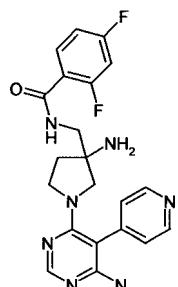
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(3-фторфенил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("204")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=443, набл.=443).

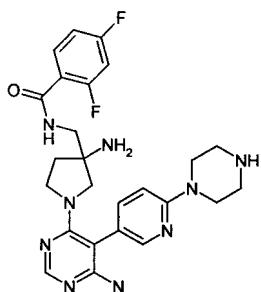
N-[3-Амино-1-(6-амино-5-пиридин-4-ил-пиrimидин-4-ил)пирролидин-3-илметил]-2,4-дифторбензамид ("205")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=426, набл.=426).

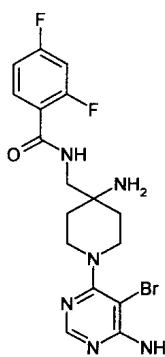
N-{3-Амино-1-[6-амино-5-(6-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)пиrimидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("206")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=510, набл.=510).

N-[4-Амино-1-(6-амино-5-бром-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-илметил]-2,4-дифторбензамид ("207")



Промежуточное соединение 207.1: N-(4-аминопиперидин-4-илметил)-2,4-дифторбензамид дигидрохлорид.

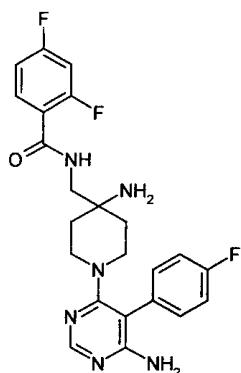
К раствору трет-бутилового эфира 4-амино-4-аминометилпиперидин-1-карбоновой кислоты (250 мг; 1.1 ммоль; 1.0 экв.) в пиридине (12 мл) при комнатной температуре, медленно добавляли 0.1 М ДХМ раствор 2,4-дифторбензоил хлорида (182.8 мг; 1.04 ммоль; 0.95 экв.). Реакционную смесь гасили путем добавления 0.5 мл метанола когда ЖХ-МС показывала, что не осталось никакого исходного вещества. Реакционную смесь и концентрировали досуха с получением трет-бутилового эфира 4-амино-4-[(2,4-дифторбензоиламино)метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Смесь сырого трет-бутилового эфира 4-амино-4-[(2,4-дифторбензоиламино)метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (300 мг; 0.82 ммоль; 1.0 экв.) и 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (2.0 мл; 8.1 ммоль; 10 экв.) перемешивали в метаноле (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показывала завершение реакции. Добавляли эфир. Осадок фильтровали, промывали эфиром и сушили с получением промежуточного соединения (207.1) в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 68%.

Пример (207) получали аналогично способу, описанному для примера (195) с использованием промежуточного соединения (207.1) вместо N-[(3-аминопирролидин-3-ил)метил]-2,4-дифторбензамида дигидрохлорида.

ЖХ-МС: (M+1=441, набл.=441).

N-{4-Амино-1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пirimидин-4-ил]пиперидин-4-илметил}-2,4-дифторбензамид ("208")

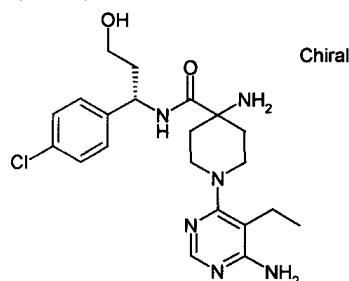


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (198).

ЖХ-МС: (M+1=457, набл.=457).

Примеры (214)-(247) получали в соответствии со схемой синтеза 10.

[(S)-1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-этилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("214")



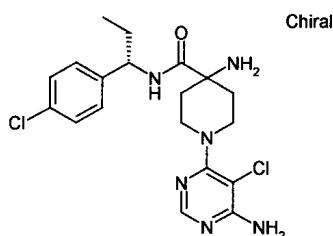
Промежуточное соединение 214.1: (S)-4-амино-N-(1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)пиперидин-4-карбоксамид.

К моно-трет-бутиловому эфиру 4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (1350.00 мг; 3.92 ммоль; 1.00 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (1639.48 мг; 4.31 ммоль; 1.10 экв.) и перемешивали при КТ в течение 40 мин. Добавляли DIEA (1.48 мл; 8.23 ммоль; 2.10 экв.), с последующим добавлением (S)-3-амино-3-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (1013.56 мг; 3.92 ммоль; 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали соляным раствором, сушили и концентрировали. Осадок обрабатывали эфиром с получением белого твердого вещества, которое добавляли 5 мл метанола, 10 мл 4.0 М HCl в диоксане и перемешивали при КТ в течение ночи. Осадок фильтровали и промывали эфиром с получением промежуточного соединения (214.1) в виде твердого вещества белого цвета.

Реакционную смесь 6-хлор-5-этилпиримидин-4-иламина (50.0 мг; 0.32 ммоль; 1.0 экв.), промежуточное соединение (214.1) (140.3 мг; 0.33 ммоль; 1.05 экв.) и DIEA (131.54 мг; 0.95 ммоль; 3.00 экв.) в ДМСО (1.5 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (выход 31%).

ЖХ-МС: (M+1=433, набл.=433).

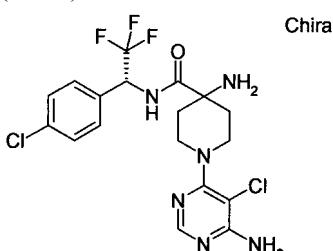
[(S)-1-(4-хлорфенил)пропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("215")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=424, набл.=424).

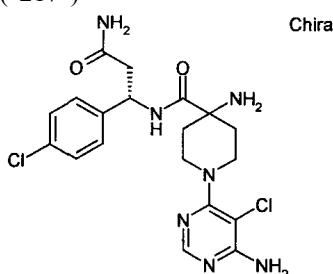
[(R)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторметил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("216")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=464, набл.=464).

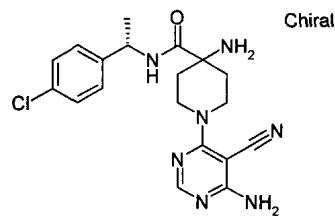
[(S)-2-карбамоил-1-(4-хлорфенил)этил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("217")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=453, набл.=453).

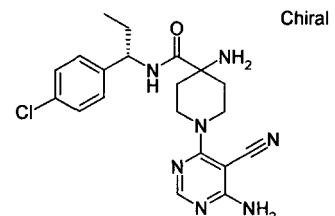
[(S)-1-(4-хлорфенил)этил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("218")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=400$, набл.=400).

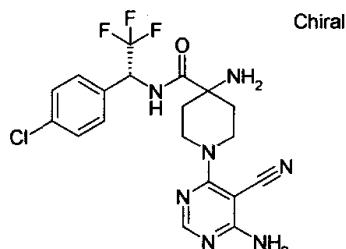
$[(S)$ -1-(4-хлорфенил)пропил]амид
4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("219")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=414$, набл.=414).

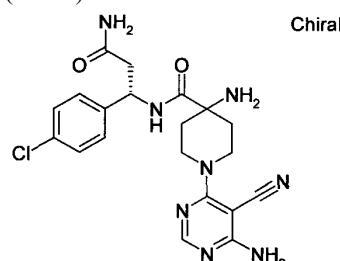
$[(R)$ -1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторметил]амид
4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("220")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=454$, набл.=454).

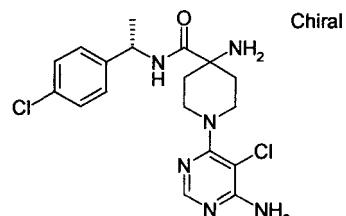
$[(S)$ -2-карбамоил-1-(4-хлорфенил)этил]амид
4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("221")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=443$, набл.=443).

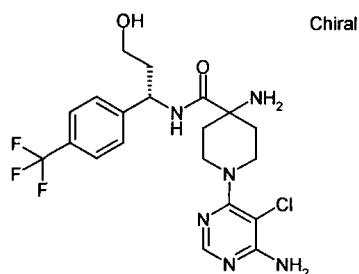
$[(S)$ -1-(4-хлорфенил)этил]амид
4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("222")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

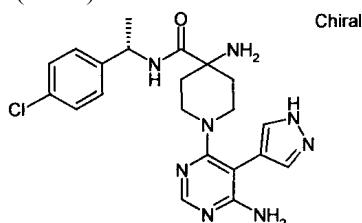
ЖХ-МС: ($M+1=410$, набл.=410).

$[(S)$ -3-гидрокси-1-(4-трифторметилфенил)пропил]амид
4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("223")



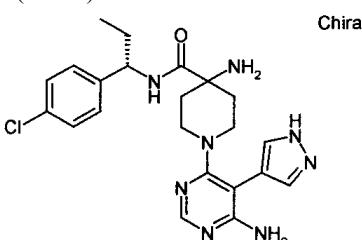
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=473$, набл.=473).

[(S)-1-(4-хлорфенил)этил]амид
и 4-амино-1-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-
ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты ("224")



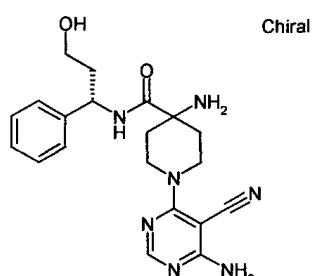
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=441$, набл.=441).

[(S)-1-(4-хлорфенил)пропил]амид
и 4-амино-1-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-
ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты ("225")



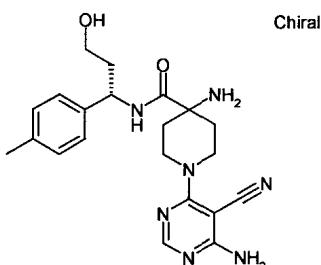
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=455$, набл.=455).

((S)-3-гидрокси-1-фенилпропил)амид
и 4-амино--(6-амино-5-циано-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-
карбоновой кислоты ("226")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=396$, набл.=396).

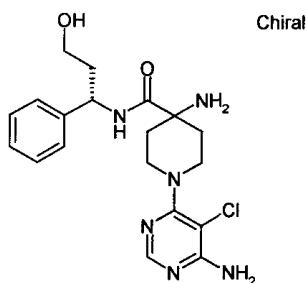
((S)-3-гидрокси-1-р-толилпропил)амид
и 4-амино-1-(6-амино-5-циано-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-
карбоновой кислоты ("227")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=410$, набл.=410).

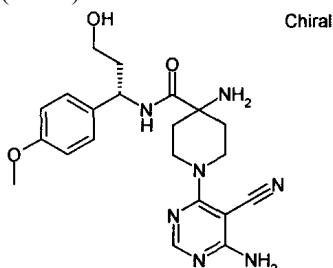
((S)-3-гидрокси-1-фенилпропил)амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("228")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=405$, набл.=405).

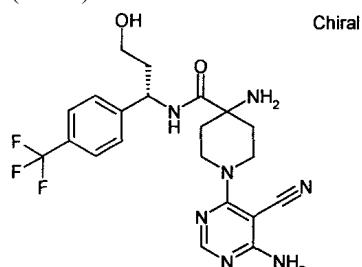
[(S)-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)пропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("229")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=426$, набл.=426).

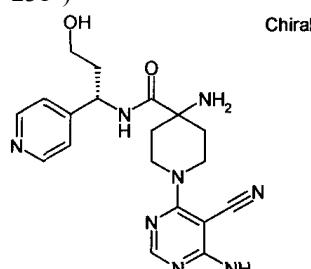
[(S)-3-гидрокси-1-(4-трифторметилфенил)пропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("230")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: ($M+1=464$, набл.=464).

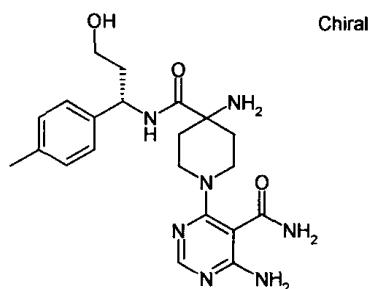
((S)-3-гидрокси-1-пиридин-4-ил-пропил)амид 4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("231")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

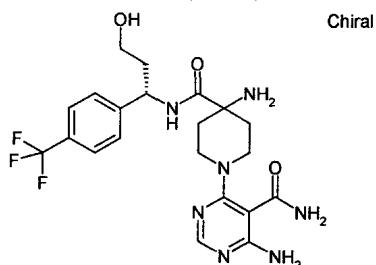
ЖХ-МС: ($M+1=397$, набл.=397).

Амид 4-амино-6-[4-амино-4-((S)-3-гидрокси-1-р-толилпропилкарбамоил)пиперидин-1-ил]пиrimидин-5-карбоновой кислоты ("232")



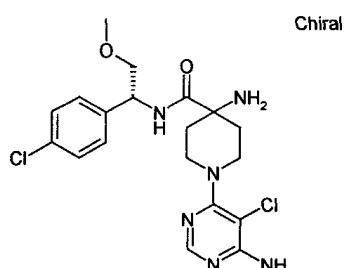
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=428$, набл.=428).

Амид 4-амино-6-{4-амино-4-[*(S*)-3-гидрокси-1-(4-трифторметилфенил)пропилкарбамоил]-пиперидин-1-ил} пирамидин-5-карбоновой кислоты ("233")



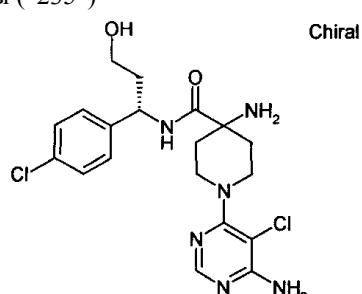
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=482$, набл.=482).

[*(R*)-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("234")



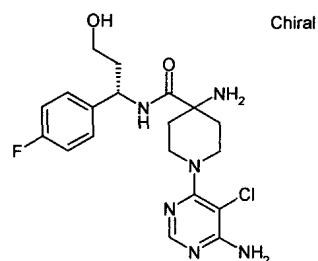
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=440$, набл.=440).

[*(S*)-1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("235")



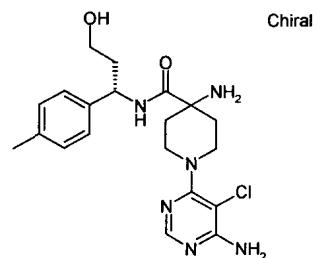
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=440$, набл.=440).

[*(S*)-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пирамидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("236")



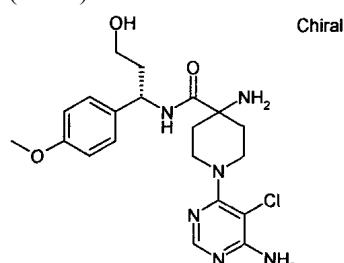
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=423$, набл.=423).

$[(S)$ -3-гидрокси-1-п-толилпропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиридин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("237")



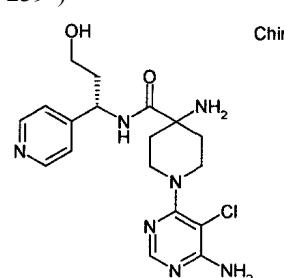
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=419$, набл.=419).

$[(S)$ -3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)пропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиридин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("238")



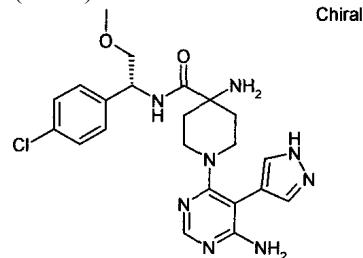
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=435$, набл.=435).

$[(S)$ -3-гидрокси-1-пиридин-4-ил-пропил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиридин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("239")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=406$, набл.=406).

$[(R)$ -1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил]амид 4-амино-1-[6-амино-5-(1Н-пиразол-4-ил)пириimidин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты ("240")



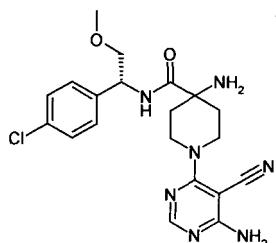
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=471, набл.=471).

[(R)-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил]амид
ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("241")

4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-

Chiral



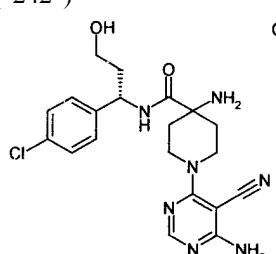
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=430, набл.=430).

[(S)-1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]амид
ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("242")

4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-

Chiral



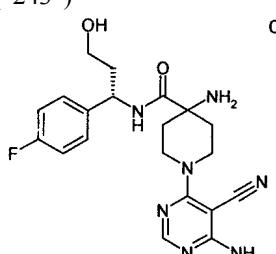
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=430, набл.=430).

[(S)-1-(4-фторменил)-3-гидроксипропил]амид
ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("243")

4-амино-1-(6-амино-5-циано-пиrimидин-4-

Chiral

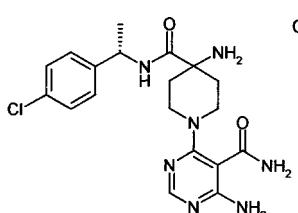


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=414, набл.=414).

Амид 4-амино-6-{4-амино-4-[*(S*)-1-(4-хлорфенил)этилкарбамоил]пиперидин-1-ил}пиrimидин-5-карбоновой кислоты ("244")

Chiral

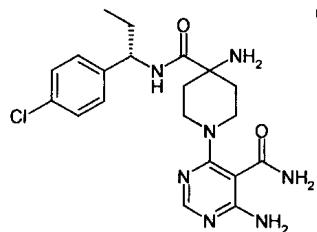


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

ЖХ-МС: (M+1=418, набл.=418).

Амид 4-амино-6-{4-амино-4-[*(S*)-1-(4-хлорфенил)пропилкарбамоил]пиперидин-1-ил}пиrimидин-5-карбоновой кислоты ("245")

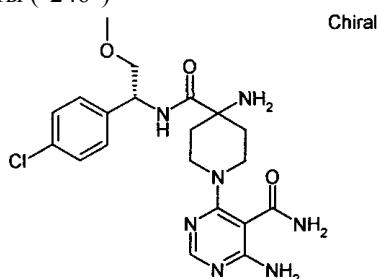
Chiral



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).

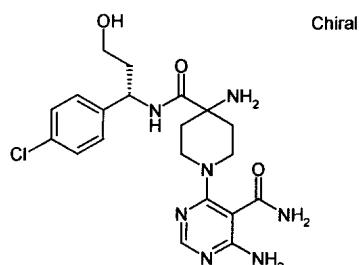
ЖХ-МС: (M+1=432, набл.=432).

Амид 4-амино-6-{4-амино-4-[*(R)*-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтилкарбамоил]пиперидин-1-ил}пиридин-5-карбоновой кислоты ("246")



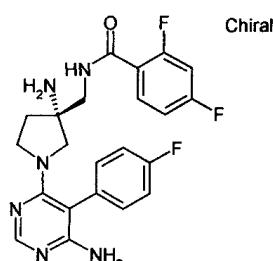
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=448$, набл.=448).

[*(R)*-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил]амид 4-амино-1-(6-амино-5-хлор-пиридин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты ("247")



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для примера (214).
ЖХ-МС: ($M+1=448$, набл.=448).

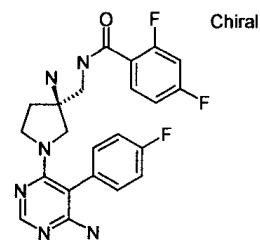
N-*{(R)*-3-Амино-1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("248")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (198).

ЖХ-МС: ($M+1=443$, набл.=443).

N-*{(S)*-3-Амино-1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид ("249")



Указанное в заголовке соединение выделяли путем хиального разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии примера (198).

ЖХ-МС: ($M+1=443$, набл.=443).

Биологическая активность

Значения IC_{50} , описанные для соединений в экспериментальном разделе были получены из следующего протокола для исследования фермента p70S6K.

Исследование фермента P70S6K.

Соединения-ингибиторы P70S6K разбавляют и помещают в 96-луночные планшеты. Затем к планшету с соединениями добавляют реакционную смесь, содержащую следующие компоненты, для инициирования ферментативной реакции; P70S6K (3 нМ, T412E мутантная, Millipore) смешивают с 24 мкМ АТФ в буфере для исследования, содержащем 100 мМ Hepes (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,015% Brij и 1 мкМ субстратного пептида FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (имеющего происхождение из по-

следовательности рибосомного белка S6, FITC=флуоресцеин изотиоцианат, АНА=6-аминогексаноевая кислота). Реакционную смесь инкубируют в течение 90 мин при 25°C, затем добавляют 10 mM EDTA для остановки реакции. Пропорцию субстрата и продукта (fosфорилированного) пептида анализируют на Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, используя давление 1,4 фунтов/кв.дюйм, и входное и выходное напряжения 3000 и 700 соответственно. Пики продукта разделяют перед пиками субстрата на полученных хроматограммах.

Значения для анализа ингибиования фермента p70S6K для соединений, представленных в экспериментальном разделе, предоставлены в табл. 4.

Таблица 4

Ингибиование фермента p70S6K с помощью соединений, описанных формулой (I)

Соединение №	IC_{50} p70S6K (нм)
1	5.8
2	2.2
3	2.6
4	4.5
5	330
6	6.3
7	2.8
8	3.4
9	5.7
10	31
11	280
12	18
13	7.2
14	38
15	4.9
16	4.9
17	1.7
18	18
19	19
20	69
21	35
22	20
23	12
24	5.3
25	3.4
26	45
27	4.2
28	260
29	>1000
30	34.5
31	40
32	48.5
33	48.5
34	57
35	>1000
36	14
37	5.8
38	100
39	12
40	11
41	14
42	6
43	98
44	150

45	210
46	630
47	960
48	66
49	16
50	450
51	41
52	3.3
53	3.2
54	4.5
55	5.2
56	22
57	4.7
58	31
59	140
60	74
61	33
62	980
63	980
64	50
65	120
66	82
67	24
68	>1000
69	>1000
70	>1000
71	>1000
72	>1000
73	>1000
74	370
75	15
76	>1000
77	640
78	>1000
79	>1000
80	79
81	>1000
82	29
83	1000
84	15000
85	2800
86	6400
87	8700
88	6700
89	2700
90	600

91	6300
92	300
93	4300
94	1600
95	3500
96	140
97	3700
98	260
99	670
100	900
101	3800
102	1400
103	920
104	920
105	640
106	320
107	5200
108	3700
109	1900
110	450
111	190
112	460
113	>1000
114	3300
115	>100000
116	290
117	24000
118	140
119	22000
120	1100
121	900
122	950
123	360
124	3400
125	1200
126	390
127	550
128	280
129	610
130	>100000
131	1500
132	1400
133	>100000
134	300
135	3600
136	--

137	3100
138	2.5
139	17
140	4.6
141	1000
142	13
143	27
144	17
145	120
146	11
147	2
148	250
149	460
150	33
151	200
152	>1000
153	11
154	>1000
155	14
156	130
157	6
158	240
159	4.4
160	590
161	4
162	68
163	1.3
164	44
165	0.9
166	6100
167	>1000
168	240
169	4.1
170	12
171	73
172	280
173	110
174	8.5
175	2.6
176	0.8
177	200
178	69
179	13
180	190
181	180
182	220

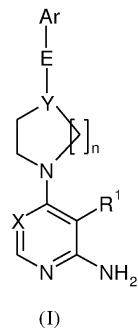
183	3.4
184	>1000
185	60
186	1.4
187	6.1
188	>1000
189	140
190	230
191	200
192	13.0
193	31.0
194	9.8
195	3.3
196	50
197	530
198	4.8
199	11
200	120
201	9.5
202	9.1
203	5.3
204	2.6
205	25
206	1000
207	150
208	46
209	--
210	--
211	--
212	--
213	--
214	450
215	190
216	820
217	820
218	200
219	140
220	3200
221	140
222	620
223	22000
224	87
225	78
226	820
227	280
228	2800
229	450
230	18000
231	3600
232	23000
233	41000
234	560
235	250
236	900
237	860
238	380
239	7200
240	100
241	210
242	98
243	390
244	20000
245	2400
246	5000
247	3600
248	290
249	5.9

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

<110> Мерк патент ГмбХ
 <120> НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ КИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ
 <130> Р11/151 ЕА
 <140> ЕА 201400338
 <141> 2012-09-12
 <150> РСТ/ус12/54877
 <151> 2012-09-12
 <150> 61/533,606
 <151> 2011-09-12
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 6-аминогексаноевая кислота
 <400> 1
 Xaa Ala Lys Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
 1 5 10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или сольваты солей, где

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR²;

Е представляет собой неразветвленный или разветвленный алкильный линкер, который содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов C, которые могут быть незамещены или моно- или дизамещены Hal, OH, CN или NH₂, где одна CH₃ группа может быть заменена на Cys¹, Cys², CONH₂, CF₃, и где одна, две или три CH₂ группы могут быть заменены на -O-, -NH- или -CO-, и где одна CH группа может быть заменена на -N-;

R¹ представляет собой CN, CONH₂, Hal, LA, O(LA), Ar или Cys²;

R² представляет собой H, NH₂, Hal или CN;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I;

LA представляет собой неразветвленную или разветвленную линейную насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную цепь, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов C, где 1, 2 или 3 атома H могут быть заменены на Hal или OH;

Ar представляет собой моно- или бициклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0, 1, 2, 3 или 4 атома N, O и/или S и 5, 6, 7, 8, 9 или 10 скелетных атомов, которые могут быть незамещены или, независимо друг от друга, моно- или дизамещены Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, CHO и CO(LA) и/или монозамещены Cys² или O-Cys²;

Cys¹ представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членный моноциклический алифатический гомо- или гетероцикл, который содержит 0-2 гетероатома, выбранных из O, S и N, которые могут быть моно- или дизамещены Hal, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-;

Cys² представляет собой 5- или 6-членный моноциклический ароматический гомо- или гетероцикл, который содержит 0-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, которые могут быть моно- или дизамещены

Hal или LA; и

n представляет собой 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в котором:

(1) X представляет собой N, или

(2) Y представляет собой N или CH, или

(3) R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA) или Cys², или

(4) Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA), или

(5) E представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом, или

(6) Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R³ представляет собой H или LA, или

(7) X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA) или Cys², или

(8) X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA), или

(9) X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

E представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена, или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом, или

(10) X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA) или Cys²,

R³ представляет собой H или LA, или

(11) X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA) или Cys²,

R³ представляет собой H или LA,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA), или

(12) X представляет собой N,

Y представляет собой CNH₂,

E представляет собой -CH(R³)-NH-CO- или -CO-NH-CH(R³)-,

R³ представляет собой H или LA,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA), или

(13) X представляет собой N,

Y представляет собой N или CH,

E представляет собой метильный линкер, который замещен аминометилом, где аминогруппа аминометила незамещена или моно- или дизамещена LA, или E представляет собой метильный линкер, который замещен (азетидин-1-ил)метилом,

Ar представляет собой фенил или пиридин, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, LA или O(LA),

R¹ представляет собой Hal, LA, O(LA) или Cys²,

или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или сольваты солей.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, которая включает:

6-{4-[S]-2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

6-{4-[2-амино-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин;

2-(4-(6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил)пiperазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

6-{4-[(R)-2-амино-1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-

иламин;

6-{4-[*(S*)-2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пиперидин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

{4-[6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пiperазин-1-ил}-(6-трифторметилпиридин-3-ил)ацетонитрил;

6-{4-[3-азетидин-1-ил-1-(4-хлорфенил)пропил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

(S)-6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин;

6-{4-[2-амино-1-(3-фторфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

6-(4-(2-(азетидин-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-амин;

6-(4-(2-(диметиламино)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-(4-

фторфенил)пирамидин-4-амин;

6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperидин-1-ил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пирамидин-4-амин;

N-{3-амино-1-[6-амино-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-ил]пирролидин-3-илметил}-2,4-дифторбензамид;

6-{4-[2-амино-1-(6-трифторметилпиридин-3-ил)этил]пiperазин-1-ил}-5-(4-фторфенил)пирамидин-4-иламин;

6-{4-[*(S*)-2-амино-1-(4-хлорфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-этилпирамидин-4-иламин;

6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-винилпирамидин-4-амин;

6-(4-(2-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пiperазин-1-ил)-5-этоксилимидин-4-амин;

[*(S*)-1-(4-хлорфенил)пропил]амид 4-амино-1-[6-амино-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пирамидин-4-ил]пiperидин-4-карбоновой кислоты;

6-{4-[2-амино-1-(4-трифторметилфенил)этил]пiperазин-1-ил}-5-хлорпирамидин-4-иламин,

или его фармацевтически приемлемые соли, или сольваты.

4. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольват в качестве модулятора киназной активности.

6. Применение соединения по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольват для лечения злокачественного новообразования.

7. Применение соединения по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольват для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

8. Способ лечения злокачественного новообразования, который включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольваты.

