



(51) МПК
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007101619/04, 16.06.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.06.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.06.2004 US 60/581,197

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2008 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 27.01.2011 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5547966, 20.08.1996. CA 138:331172

AGRAWAL VIJAY K. et al. "Quantitative
structure-Activity relationship studies on 5-
phenyl-3-ureido-1,5-benzodiazepine as
cholecystokinin-A receptor antagonists"
Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002),
10(11), 3571-3581. CA 137:210415 DE LUCCA,
GEORGE V. et al. "Discovery and structure-
activity relationship (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.01.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2005/021100 (16.06.2005)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/009726 (26.01.2006)

Адрес для переписки:
125040, Москва, пр-кт Ленинградский, 23,
Патентно-лицензионная фирма
"Транстехнология", Г.П.Курапову

(72) Автор(ы):

МОРГАН Брэдли П. (US),
МУЦИ Алекс (US),
ЛЮ Пу-Пинг (US),
КРЕЙНЕК Эрика (US),
ТОХИМОТО Тодд (US),
МОРГАНС Дэвид (US)

(73) Патентообладатель(и):

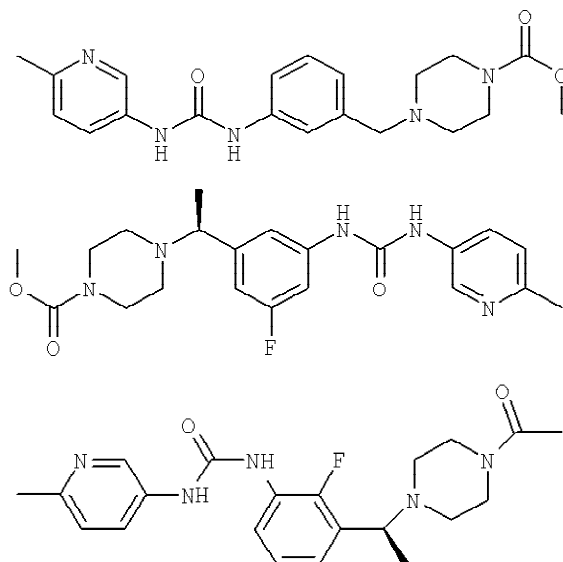
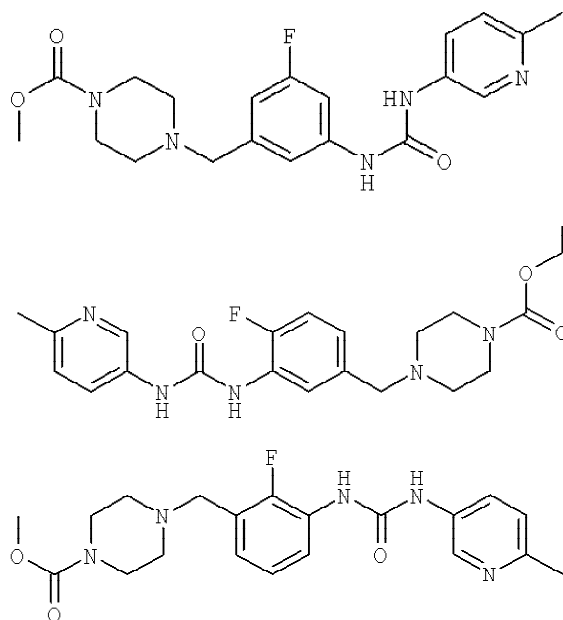
ЦИТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
замещенным производным мочевины,
обладающим свойствами селективного
модулятора саркомера сердца, например,
усиливать действие кардиального миозина.
Соединения могут быть использованы при

лечении сердечной недостаточности, в
частности при лечении систолической
сердечной недостаточности и конгестивной
сердечной недостаточности. Новые соединения
выбираются из соединений, соответствующих
структурным формулам



18 н. и 12 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

of N-(ureidoalkyl)-benzyl-piperidines as potent small molecule CC chemokine receptor-3 (CCR3) antagonists" *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45(17), 3794-3804. CA 134:157185 GUPTA, S.P. et al. "Quantitative structure-activity relationships of some HIV-protease inhibitors" *Journal of Enzyme Inhibition*, 1999, 14(2), 109-123. CA 134:4921 URSINI, ANTONELLA et al. "Synthesis and SAR of New 5-Phenyl-3-ureido-1,5-benzodiazepines as Cholecystokinin-B Receptor Antagonists" *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43(20), 3596-3613. WO 00/62778 A1, 26.10.2000.

RU 2 4 1 0 3 8 4 C 2

RU 2 4 1 0 3 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61P 9/04** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007101619/04, 16.06.2005**(24) Effective date for property rights:
16.06.2005

Priority:

(30) Priority:
17.06.2004 US 60/581,197(43) Application published: **10.08.2008 Bull. 22**(45) Date of publication: **27.01.2011 Bull. 3**(85) Commencement of national phase: **17.01.2007**(86) PCT application:
US 2005/021100 (16.06.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/009726 (26.01.2006)

Mail address:

**125040, Moskva, pr-kt Leningradskij, 23, Patentno-
litsenzionnaja firma "Transtekhnologija",
G.P.Kurapovu**

(72) Inventor(s):

**MORGAN Brehdli P. (US),
MUTsI Aleks (US),
LJu Pu-Ping (US),
KREJNEK Ehrika (US),
TOKHIMOTO Todd (US),
MORGANS Dehvid (US)**

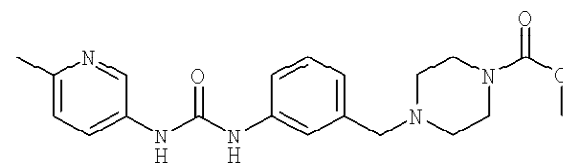
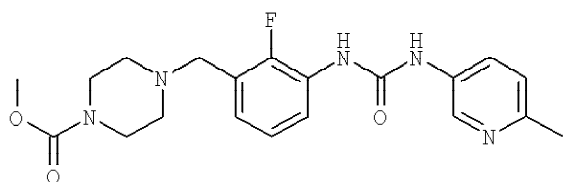
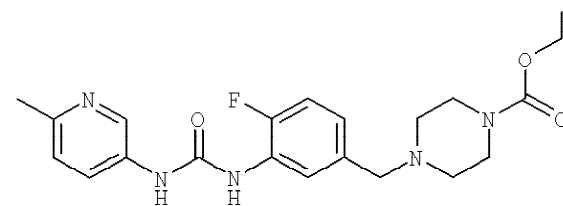
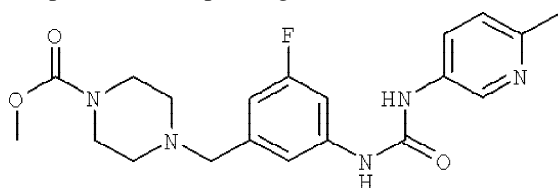
(73) Proprietor(s):

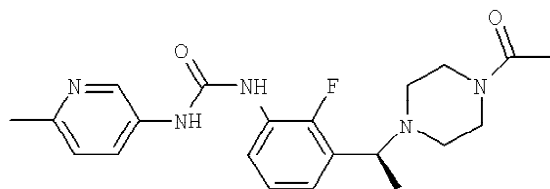
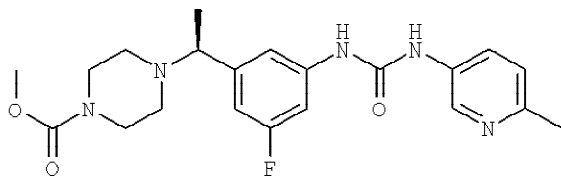
TsITOKINETIKS, INK. (US)**(54) COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS OF THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to novel substituted derivatives of urea, which possess properties of selective modulator of cardiac sarcomere, for instance, enhance action of cardiac myosin. Novel compounds are selected from compounds corresponding to structural formulas:





EFFECT: compounds can be used in treatment for heart failure, in particular in treatment of systolic heart failure and congestive heart failure.

30 cl, 17 ex

RU 2 4 1 0 3 8 4 C 2

RU 2 4 1 0 3 8 4 C 2

Изобретение относится к замещенным производным соединениям мочевины, особенно к химическим структурным элементам, которые выборочно модулируют саркомер сердца и, в частности, к химическим структурным элементам, фармацевтическим соединениям и способам лечения болезни сердца.

"Саркомер" - изящно организованная клеточная структура, обнаруженная в сердечной и скелетной мышце, состоящая из интердигитарных тонких и толстых филаментов; она занимает почти 60% объема клетки сердца. Толстые филаменты состоят из "миозина" - белка, ответственного за преобразование химической энергии (гидролиз АТФ) в силу и направленное движение. Миозин и его функционально связанные родственники называются моторными белками. Тонкие филаменты состоят из комплекса белков. Один из этих белков - "актин" (филаментный полимер) является субстратом, к которому подтягивается миозин во время генерации силы. С актином связан набор регулирующих белков: "комплекс тропонина" и "тропомиозин", которые делают взаимодействие актин-миозина зависимым от изменений внутриклеточного уровня Ca^{2+} . С каждым сердечным сокращением уровни Ca^{2+} растут и падают, вызывая сокращение сердечной мышцы, за которым следует расслабление сердечной мышцы. Каждый компонент саркомера вносит вклад в реакцию сокращения.

Миозин изучен лучше всех из моторных белков. Из тринадцати отдельных классов миозина в клетке человека миозин класса II отвечает за сокращение скелетной, сердечной и гладкой мышц. Миозин этого класса значительно отличается по соединению у аминокислот и по общей структуре от миозинов других двенадцати классов. Миозин класса II состоит из двух глобулярных головных доменов, связанных вместе длинной альфа-спиральной спираль-спиральной хвостовой частью, которая собирается другим миозином класса II с образованием ядра толстого филамента саркомера. Глобулярные головки имеют каталитический домен, в котором происходит связывание актина и функционирование АТФ миозина. После прикрепления к актиновому филаменту выход фосфата (сравните АТФ и АДФ) ведет к изменению структурной конформации каталитического домена, который, в свою очередь, изменяет ориентацию подобного плечу рычага домена связывания легкой цепи, который идет от глобулярной головки; это движение названо гребковым. Это изменение ориентации головки миозина относительно актина приводит к перемещению толстого филамента, частью которого он является, относительно тонкого актинового филамента, с которым он связан. Нарушение связи глобулярной головки с актиновым филаментом (также Ca^{2+} модулируемый), соединенной с возвращением каталитического домена и легкой цепи к их стартовой конформации/ориентации, заканчивает цикл сокращения и расслабления.

Сердечная мышца млекопитающих состоит из двух форм кардиального миозина: альфа и бета, и они хорошо различимы. В сердечной мышце взрослого человека преобладающей является бета-форма (>90 процентов). По наблюдениям у человека обе регулируются в условиях сердечной недостаточности как на транскрипционном, так и на трансляционном уровнях, при этом при сердечной недостаточности альфа-форма подавляется.

Обнаружены последовательности всех миозинов человека: скелетной, сердечной и гладкой мышц. При том, что кардиальные альфа- и бета-миозины очень схожи (93%-ая идентичность), оба они сильно отличаются от миозина гладкой мышцы человека (42%-ая идентичность) и больше похожи на миозин скелетной мышцы (80%-ая идентичность). Миозины сердечной мышцы обладают невероятно высокой гомологией для всех видов млекопитающих, например кардиальные как альфа-, так и

бета-миозины у человека и крысы идентичны на 96%, и полученная последовательность из 250 остатков кардиального бета миозина свиньи и соответствующая последовательности кардиального бета-миозина человека имеют 100% гомологию. Такая гомология последовательностей вносит вклад в предсказуемость изучения миозина на основе терапии моделей сердечной недостаточности у животных.

Компоненты саркомера сердца являются целями для лечения сердечной недостаточности, например, путем увеличения сократительной способности или способствования полному расслаблению для модулирования систолической и диастолической функции соответственно.

Конгестивная сердечная недостаточность (КСН) не является специфическим заболеванием, а является скорее комплексом проявлений и симптомов, каждый из которых вызван неспособностью сердца адекватно отвечать на напряжение увеличением сердечного выброса. Доминирующей патофизиологией, связанной с конгестивной сердечной недостаточностью, является систолическая дисфункция, ухудшение сократительной способности сердца (с последовательным сокращением количества крови, выбрасываемой при каждом сердечном сокращении).

Систолическая дисфункция с компенсационным расширением полостей желудочков приводит к самой общей форме сердечной недостаточности, "дилатационная кардиомиопатия", которая, как полагают, является той же самой КСН.

Контрапунктом систолической дисфункции является диастолическая дисфункция - ухудшение способности наполнять желудочки кровью, что также может привести к сердечной недостаточности даже с сохраненной функцией левого желудочка.

Конгестивная сердечная недостаточность, в конечном счете, связана непосредственно с дисфункцией кардиального миоцита, включая снижение его способности сокращаться и расслабляться.

Многие из одних и тех же основных состояний могут вызвать систолическую и/или диастолическую дисфункцию, например атеросклероз, артериальная гипертензия, вирусная инфекция, дисфункция клапана и генетическое расстройство. У пациентов с этими состояниями обычно проявляются одни и те же классические симптомы: одышка, отек и непреодолимая усталость. Примерно у половины пациентов с дилатационной кардиомиопатией причиной их сердечной дисфункции является ишемическая болезнь сердца вследствие коронарного атеросклероза. У этих пациентов был либо один инфаркт миокарда, либо несколько инфарктов миокарда; в этих случаях последующее рубцевание и повторное моделирование приводят к развитию дилатационной и гипоконтрактивной болезни сердца. Время от времени возбудитель не может быть идентифицирован, поэтому болезнь упоминается как "идиопатическая дилатационная кардиомиопатия". Независимо от ишемического или другого происхождения пациентов с дилатационной кардиомиопатией ждет плачевный прогноз: чрезмерная заболеваемость и высокая смертность.

Превалирование конгестивной сердечной недостаточности возрастает до эпидемических размеров по мере старения населения и по мере того, как кардиологи добиваются успехов при снижении смертности от ишемической болезни сердца, самой общей прелюдии к конгестивной сердечной недостаточности. Примерно у 4,6 миллионов человек в США была диагностирована конгестивная сердечная недостаточность; распространенность такого диагноза приближается к 10 на 1000 после 65 лет. Госпитализация в случае конгестивной сердечной недостаточности является обычно результатом неадекватной амбулаторной терапии. Из больниц с

диагнозом конгестивная сердечная недостаточность выписывалось 377000 человек в 1979 г. и 970000 человек в 2002 г., что делает КСН самым общим диагнозом при выписке пациентов в возрасте 65 лет и старше. За пять лет смертность от конгестивной сердечной недостаточности достигла 50%. Следовательно, в то время как терапии для болезни сердца значительно улучшились и продолжительность жизни увеличилась еще на несколько лет, продолжают поиски новых и улучшенных способов лечения, особенно для КСН.

"Острая" конгестивная сердечная недостаточность (известна также как острая "декомпенсация" сердечной недостаточности) характеризуется резким снижением сердечной функции в результате ряда причин, например, у пациента, страдающего конгестивной сердечной недостаточностью, новый инфаркт миокарда, прекращение лечебного курса и нарушение диеты может вызвать скопление жидкости в виде отека и метаболическую недостаточность даже в состоянии отдыха. Терапевтический препарат, который улучшает сердечную функцию во время такого острого эпизода, может оказать помощь в ослаблении этой метаболической недостаточности и ускорении устранения отека, что способствует возвращению к более стабильному состоянию "компенсации" конгестивной сердечной недостаточности. Пациенты с очень запущенной конгестивной сердечной недостаточностью, особенно на конечной стадии болезни, также могут получить пользу от терапевтического препарата, который усиливает сердечную функцию, например для стабилизации при ожидании трансплантата сердца. Другие потенциальные выгоды могут быть получены пациентами с насосом для шунтирования, например, назначением препарата, который помогает остановленному или замедленному сердцу в возобновлении нормальной функции. Пациенты с диастолической дисфункцией (недостаточное расслабление сердечной мышцы) могут получить выгоду от терапевтического препарата, который модулирует расслабление.

Инотропы - это препараты, которые повышают способность к сокращению сердца. Как группа все существующие инотропы не в состоянии соответствовать золотому стандарту по терапии сердечной недостаточности, то есть продлевать жизнь пациентов. Кроме того, существующие препараты, которые плохо обеспечивают избирательность для сердечной ткани, что частично ведет к распознанным неблагоприятным эффектам, что ограничивает их применение. Несмотря на этот факт, внутривенные инотропы продолжают широко использоваться при острой сердечной недостаточности (например, с учетом перорального приема препаратов или при отправке пациентов на трансплантацию сердца), тогда как при хронической сердечной недостаточности перорально принимаемый дигоксин используется как инотроп для снятия симптомов у пациентов, повышения качества жизни и сокращения сроков госпитализации.

Современные инотропные терапии улучшают сократительную способность путем увеличения временного повышения кальция через аденилилциклазный путь или путем замедления разложения цАМФ через ингибирование фосфодиэстеразы (PDE), что может быть вредно для пациентов с сердечной недостаточностью.

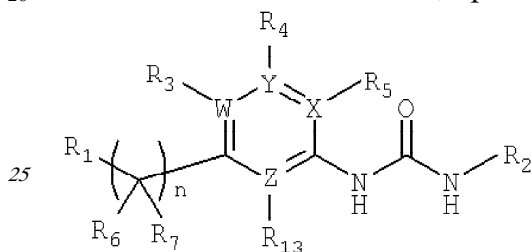
Учитывая то, что современные препараты имеют ограничения, для улучшения сердечной функции при конгестивной сердечной недостаточности необходимы новые подходы. Последним из разрешенных к применению внутривенных препаратов кратковременного действия был милринон, который появился более пятнадцати лет назад. Единственному из доступных пероральных лекарственных средств дигоксину уже более 200 лет. Крайне необходимы препараты, которые используют новые

механизмы действия и могут привести к лучшим результатам, имея в виду ослабление симптомов, безопасность и смертность пациентов, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Новые препараты с улучшенными терапевтическими показателями по сравнению с современными препаратами обеспечат достижение этих клинических результатов.

Избирательность препаратов, направленных на саркомер сердца (например, путем связывания кардиального бета-миозина), была идентифицирована как важное средство обеспечения этих улучшенных терапевтических показателей. В настоящем изобретении предлагаются такие препараты (в частности, активаторы саркомера) и способы их идентификации и применения.

Другой подход может состоять в непосредственной активизации кардиального миозина без изменения временного повышения кальция с целью улучшения сократительной способности сердца. В настоящем изобретении предлагаются такие препараты (в частности, активаторы миозина) и способы их идентификации и применения.

Предлагается, по крайней мере, один химический структурный элемент, выбранный из соединений по Формуле I, и фармацевтически приемлемые соли, хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и смеси на их основе,



Formula I

где

W, X, Y и Z - независимо друг от друга -C= или -N=, при условии, что не больше двух из W, X, Y и Z - это N=;

n - один, два, или три;

R₁ - это произвольно замещенная аминогруппа или произвольно замещенный гетероциклоалкил;

R₂ - это произвольно замещенный арил, произвольно замещенный алкил; произвольно замещенный циклоалкил, произвольно замещенный гетероарил, произвольно замещенный гетероалкил или произвольно замещенный гетероциклоалкил,

R₃ - это водород-, галоген-, циан-, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если W - это -C=, и R₃ отсутствует, если W - это -N=;

R₄ - это водород-, галоген-, циан-, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если Y - это -C=, и R₄ отсутствует, если Y - это -N=; и

R₅ - это водород-, галоген-, циан-, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если X - это -C=, и R₅ отсутствует, если X - это -N=;

R₁₃ - это водород-, галоген-, циан-, гидроксильная группа, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно

замещенный гетероарил, если Z - это -C=, и R₁₃ отсутствует, если Z - это -N=; и

R₆ и R₇ - независимо друг от друга водород-, аминокарбонил, алкоксикарбонил, произвольно замещенный алкил или произвольно замещенная алкоксигруппа, или R₆ и R₇, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют произвольно замещенное 3-7-членное кольцо, при этом в соединение данного кольца может входить один или два дополнительных гетероатома, выбираемых из N, O и S в кольце.

Кроме того, предлагается фармацевтическая композиция, в состав которой входит фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, носитель или адъювант и, по крайней мере, один описанный здесь химический структурный элемент.

Кроме того, предлагается упакованная фармацевтическая композиция, в состав которой входит фармацевтическая композиция, в состав которой входит фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, носитель или адъювант и, по крайней мере, один описанный здесь химический структурный элемент, и инструкции по применению данной композиции для лечения пациента, страдающего болезнью сердца.

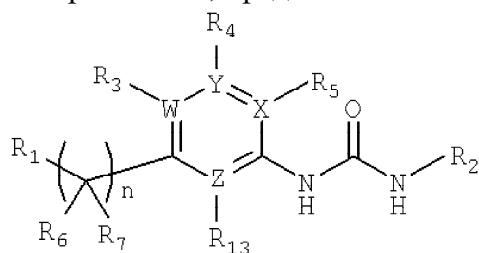
Кроме того, предлагается способ лечения сердечной болезни у млекопитающего, который включает назначение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества, по крайней мере, одного описанного здесь химического структурного элемента или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, носитель или адъювант и, по крайней мере, один описанный здесь химический структурный элемент.

Кроме того, предлагается способ модулирования кардиального саркомера у млекопитающего, который включает назначение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества, по крайней мере, одного описанного здесь химического структурного элемента или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, носитель или адъювант и, по крайней мере, один описанный здесь химический структурный элемент.

Кроме того, предлагается способ усиления действия кардиального миозина у млекопитающего, который включает назначение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества, по крайней мере, одного описанного здесь химического структурного элемента или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, носитель или адъювант и, по крайней мере, один описанный здесь химический структурный элемент.

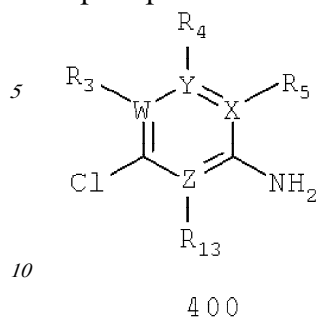
Кроме того, при производстве медикамента для лечения болезни сердца предлагается применение, по крайней мере, одного описанного здесь химического структурного элемента.

Кроме того, предлагается способ синтеза соединения по Формуле I,

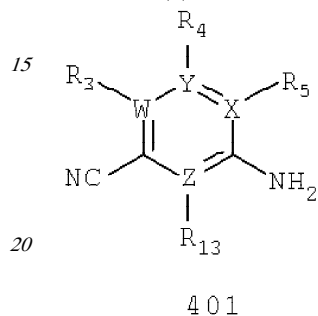


Формула I

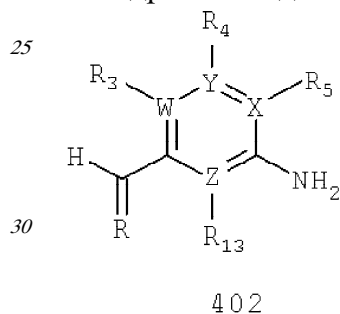
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} определяются выше, включающий следующие этапы преобразование соединения по Формуле 400



в соединение по Формуле 401

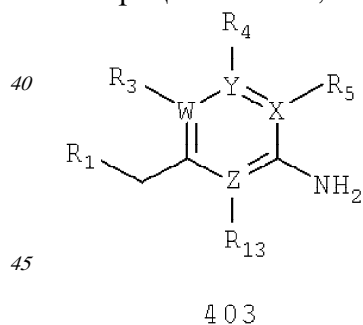


гидролиз соединения по Формуле 401 с получением соединения по Формуле 402



где R выбирается из O и NH;

35 контакт соединения по Формуле 402 с соединением по Формуле R_1 -H, где R_1 - это произвольно замещенная аминогруппа или произвольно замещенный гетероциклоалкил, с целью получения соединения по Формуле 403



и контакт соединения по Формуле 403 с соединением по Формуле R_2 -NCO с целью получения соединения по Формуле I.

50 Другие аспекты и примеры осуществления настоящего изобретения будут ясны специалистам из следующего подробного описания.

В данном описании следующие слова и фразы имеют вполне определенные

значения, сформулированные ниже, кроме расширенных значений, которые указываются отдельно. Приведенные сокращения и термины имеют следующие значения по всему тексту:

Ас = ацетил

Вс = t-бутилоксикарбонил

с- = цикло-

CBZ = карбобензоксид = бензилоксикарбонил

DCM = дихлорметан = хлористый метилен = CH_2Cl_2

DIBAL-H = диизобутилалюминийгидрид

DIEA или DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин

DMF (ДМФ) = N,N-диметилформамид

DMSO = диметилсульфоксид

экв. = экв.

Et = этил

EtOAc = этилацетат

EtOH = этанол

г = грамм

GC = газовая хроматография

ч = час или часы

Me = метил

мин = минута

мл = миллилитр

ммоль = миллимоль

Ph = фенил

PyBroP = бром-трис-пирролидинофосфоний

гексафторфосфат

RT = комнатная температура

s- = вторичный

t- = третичный

ТФК = трифторуксусная кислота

ТГФ = тетрагидрофуран

TLC = тонкослойная хроматография

Объем = мл/г материала на основе ограниченного реактива, если не определяется иначе

В данном описании следующие слова и фразы имеют вполне определенные значения, сформулированные ниже, кроме расширенных значений, которые указываются отдельно.

В данном случае, если какая-либо переменная встречается больше одного раза в химической формуле, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

Дефис («-»), который располагается не между двумя буквами или символами, используется для указания точки присоединения заместителя, например, $-\text{CONH}_2$ присоединяется через атом углерода.

«Произвольный» или «произвольно» означает, что впоследствии описанный случай или обстоятельство могут происходить или не происходить, и что описание включает примеры, в которых этот случай или это обстоятельство происходят, и примеры, в которых они не происходят, например, «произвольно замещенный алкил» относится как к «алкильной группе», так и к «замещенной алкильной группе» как определяется

ниже. Специалистам ясно, если речь идет о любой группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для включения в них какого-либо замещения или замещающей структуры, что является непрактичным с точки зрения пространственного размещения, невыполнимо с точки зрения синтеза и/или

Термин «алкил» включает нормальную цепь и разветвленную цепь с указанным числом атомов углерода. Алкильные группы - это группы с C_{20} , или более легкая, например, C_{13} , или более легкая, например, C_6 , или низший, например, C_1 - C_6 -алкил включает как прямую, так и разветвленную алкильную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. К примерам алкильных групп относится метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил, и т.п. Алкилен - другая подгруппа алкила, обращающаяся к тем же самым остаткам, что и алкил, но имеющая другие точки присоединения, например СО-алкилен указывает на ковалентную связь, а C_1 -алкилен относится к группе метилена. Когда называется алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, то он включает все геометрические изомеры, имеющие данное количество атомов углерода, например «бутил» включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и t-бутил; «пропил» включает н-пропил и изопропил. Термин «низший алкил» относится к алкильным группам, имеющим от одного до четырех атомов углерода.

Термин «циклоалкил» указывает на кольцо насыщенного углеводорода или конденсированное сдвоенное кольцо с определенным количеством атомов углерода, обычно от 3 до 12 кольцевых атомов углерода, чаще 3- 10 или 3-7. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные насыщенные кольцевые группы, например норборнан. Примеры конденсированных сдвоенных колец включают октагидро-1Н-инден, октагидропентален, 1,2,3,3а,4,5-гексагидропентален, 1,2,4,5,6,7,7а-гептагидро-2Н-инден, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-инден и т.п.

Под термином «алкокси» понимается алкильная группа, присоединенная через кислородный мостик, например метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. Вообще алкильная группа алкокси-группы - это группа с C_{20} или более легкая, например, C_{13} или более легкая, например, C_6 или низший. «Низшее алкокси» относится к алкокси-группам, имеющим от одного до четырех атомов углерода.

Под термином «циклоалкокси» понимается циклоалкильная группа, присоединенная через кислородный мостик, например циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексокси, циклогептокси и т.п. Вообще циклоалкильная группа циклоалкокси группы - это группа с C_{20} или более легкая, например, C_{13} или более легкая, например, C_6 или низший.

«Арил» относится к группам (алкил)-C(O)-; (циклоалкил)-C(O)-; (арил)-C(O)-; (гетероарил)-C(O)- и (гетероциклоалкил)-C(O)-, где группа присоединяется к материнской структуре через функциональную карбонильную группу и где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил - это описанные здесь структуры. Ацильные группы имеют указанное количество атомов углерода с углеродом кето-группы, включаемой в пронумерованные атомы углерода, например C_2 ацильная группа - это ацетильная группа, имеющая формулу $CH_3(C=O)-$.

Под термином «алкоксикарбонил» понимается сложноэфирная группа, формула

которой (алкокси)(C=O)-, присоединяемая через углерод карбонила, где алкокси-группа имеет указанное количество атомов углерода. Таким образом, C₁-C₆-алкоксикарбонил-группа является алкокси-группой с количеством атомов углерода от 1 до 6, присоединенных через его кислород к карбонильному линкеру.

Под термином «амино» понимается группа -NH₂.

Термин «аминокарбонил» относится к группе CONR^bR^c, где

R^b выбирается из группы, в состав которой входит водород, произвольно замещенный C₁-C₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный C₁-C₄-алкил; или

R^b и R^c, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который произвольно включает 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбираемых из O, N и S в гетероциклоалкильном кольце;

где каждая замещенная группа независимо замещается одним заместителем или большим числом заместителей, независимо выбираемых из следующих структурных элементов: C₁-C₄-алкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₄-алкил-, гетероарил-C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-галоалкил, -OC₁-C₄-алкил, -OC₁-C₄-алкилфенил, -C₁-C₄-алкил-ОН, -OC₁-C₄-галоалкил, галоген, -ОН, -NH₂, -C₁-C₄-алкил-NH₂, -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкилфенил), -NH(C₁-C₄-алкилфенил), циан-, нитро, оксо (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄-алкил, -CON(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -CONH(C₁-C₄-алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄-алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₄-алкил)C(O)(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁-C₄-алкил, -C(O)C₁-C₄-фенил, -C(O)C₁-C₄-галоалкил, -OC(O)C₁-C₄-алкил, -SO₂(C₁-C₄-алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₄-галоалкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄-алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁-C₄-алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁-C₄-галоалкил).

«Арил» включает 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например бензол; двоянные кольцевые системы, где, по крайней мере, одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например нафталин, индан и тетралин; и системы трициклического кольца, где, по крайней мере, одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например флуорен.

Например, арил включает 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, конденсированные до 5-7-членного гетероциклоалкилового кольца, содержащего 1 или более гетероатомов, выбираемых из N, O и S. Для таких конденсированных двоянных кольцевых систем, где только одно из колец является карбоциклическим ароматическим кольцом, точка присоединения может быть в карбоциклическом ароматическом кольце или гетероциклоалкильном кольце. Бивалентные радикалы, образованные из замещенных производных соединений бензола и имеющие свободные валентности в атомах кольца, называются замещенными радикалами фенилена. Название бивалентных радикалов, полученных из одновалентных полициклических радикалов углеводорода, название которых оканчивается на «-ил», путем отделения одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, образуется путем добавляется «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например нафтильная группа с двумя точками

присоединения называется нафтилиден. Арил, однако, не включает гетероарил по определению и не пересекается с ним в любом случае. Следовательно, если одно или более карбоциклических ароматических колец конденсированы с гетероциклоалкильным ароматическим кольцом, получаемая в результате кольцевая система является гетероарильной, неарильной по определению.

Термин «арилокси» относится к О-арильной группе.

В термине «арилалкил» или «аралкил» арил и алкил - по определению, и точка присоединения - на алкильной группе. Этот термин охватывает бензил, фенэтил, фенилвинил, фенилаллил и т.п., но не ограничивается ими.

Термин «гало» включает фторогруппу, хлорогруппу, бромогруппу и йодогруппу, а термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «галоалкил» указывает на алкил по приведенному выше определению с указанным количеством атомов углерода, замещенных одним или более атомом галогена, вообще до максимально допустимого количества атомов галогена. Примеры галоалкила включают трифторметил, дифторметил, 2-фторэтил, и пентафторэтил, но не ограничиваются ими.

Термин «гетероарил» охватывает: 5-7-членные ароматические, моноциклические структуры, содержащие один или больше, например, от 1 до 4, или в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения от 1 до 3 гетероатомов, выбираемых из N, O и S, при этом остальными атомами кольца являются атомы углерода; и сдвоенные гетероциклоалкильные кольца, содержащие один или больше, например, от 1 до 4, или в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения от 1 до 3 гетероатомов, выбираемых из N, O и S, при этом остальными атомами кольца являются атомы углерода и при этом в ароматическом кольце присутствует, по крайней мере, один гетероатом.

Например, гетероарил включает 5-7-членную гетероциклоалкильную, ароматическую структуру, конденсированную до 5-7-членной циклоалкильной структуры. Для таких конденсированных, сдвоенных гетероарильных кольцевых систем, где только одно из колец содержит один или более гетероатомов, точка присоединения может быть на гетероароматическом кольце или циклоалкильном кольце. Если общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не примыкают друг к другу. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе не больше 2. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не больше 1. Кроме того, в понятие гетероарил входят оксидные производные соединения, например N-оксиды азот-содержащих арильных групп, например, пиридин-1-оксид, или производные соединения $>S(O)$ и $>S((O)_2)$ серусодержащих групп. Примеры гетероарильных групп включают такие системы (перечисление начинается со связи, обладающей приоритетом 1), как 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2,3-пиразинил, 3,4-пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,3-пиразолинил, 2,4-имидазолинил, изоксазолинил, оксазолинил, тиазолинил, тиадиазолинил, тетразолил, тиенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, бензоимидазолинил, индолинил, пиридинил, триазолил, квинолинил, пиразолил и 5,6,7,8-тетрагидроизоквинолин, но не ограничиваются ими. Название бивалентных радикалов, полученных из одновалентных полициклических радикалов углеводорода, название которых оканчивается на «-ил», путем отделения одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, образуется путем добавляется «-иден» к названию

соответствующего одновалентного радикала, например пиридилная группа с двумя точками присоединения называется пиридилиден. Приведенное выше определение для арила не совпадает полностью или частично в случае гетероарила.

В термине «гетероарилалкил» или «гетероаралкил» гетероарил и алкил - по определению, и точка присоединения - на алкильной группе. Этот термин охватывает пиридилметил, тиофенилметил и (пирилил)л-этил.

Под термином «гетероциклоалкил» понимается циклоалкильный остаток, в котором от одного до четырех атомов углерода замещены гетероатомом, например, кислорода, азота или серы. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают, например (перечисление начинается со связи, обладающей приоритетом 1), 2-пирролинил, 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-пиперидил и 2,5-пиперидил. Рассмотрены также морфолинильные группы, включая 2-морфолинил и 3-морфолинил (перечисление начинается с кислорода, обладающего приоритетом 1).

В данном случае «модуляция» относится к изменению активности миозина или саркомера, которая является прямой или косвенной реакцией на наличие, по крайней мере, одного описанного здесь химического структурного элемента, относительно активности миозина или саркомера при отсутствии соединения. Изменением может быть увеличение активности или уменьшение активности вследствие прямого взаимодействия соединения с миозином или саркомером или вследствие взаимодействия соединения с каким-то одним фактором или большим числом факторов, которые, в свою очередь, воздействуют на активность миозина или саркомера.

Термин «сульфанил» включает следующие группы: -S(O)-H, S(O)- (произвольно замещенный алкил), -S(O)- (произвольно замещенный арил), -S(O)- (произвольно замещенный гетероарил) и -S(O)- (произвольно замещенный гетероциклоалкил). Следовательно, сульфанил включает группу C₁-C₆-алкилсульфанил.

Термин «сульфинил» включает следующие группы: -S(O)-H, -S(O)- (произвольно замещенный алкил), -S(O)- (произвольно замещенный арил), -S(O)- (произвольно замещенный гетероарил), -S(O)- (произвольно замещенный гетероциклоалкил) и -S(O)- (произвольно замещенная аминогруппа).

Термин «сульфонил» включает следующие группы: -S(O₂)-H, -S(O₂)- (произвольно замещенный алкил), -S(O₂)- (произвольно замещенный арил), -S(O₂)- (произвольно замещенный гетероарил), -S(O₂)- (произвольно замещенный гетероциклоалкил), -S(O₂)- (произвольно замещенная алкоксигруппа), -S(O₂)- (произвольно замещенный арилокси), -S(O₂)- (произвольно замещенный гетероарилокси), -S(O₂)- (произвольно замещенный гетероциклоалкилокси) и -S(O₂)- (произвольно замещенная аминогруппа).

Термин «замещенный» в данном контексте означает, что один атом водорода или большее их количество на обозначенном атоме или группе замещены атомами, выбираемыми из указанной группы, при условии, что не превышена нормальная валентность обозначенного атома. Если заместителем является - оксо (то есть =O), тогда на этом атоме замещаются 2 атома водорода. Сочетания заместителей и/или переменных допустимы только, если такие сочетания приводят к устойчивым соединениям или полезным синтетическим промежуточным звеньям. Под устойчивым соединением или устойчивой структурой подразумевается соединение, которое является достаточно стойким, чтобы пережить выделение из реакционной смеси с последующим получением препарата, имеющего, по крайней мере, практическое применение. Если не оговорено иначе, названия заместителей включаются в название

центральной структуры, например, следует понимать, что, если в качестве произвольного заместителя приводится (циклоалкил)алкил, то точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится на участке алкила.

Термины «замещенный» алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, если иначе явно не оговорено, относятся соответственно к алкильной группе, циклоалкильной группе, арилу, гетероциклоалкильной группе и гетероарилу, в которых один или более (до 5, например до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбираемым из:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-алкил})O$ - (например, метилendiокси-), $-SR^b$, гуанидин, гуанидин, в которых один или больше атомов водорода гуанидина замещены низшей алкильной группой, $-NR^bR^c$, галоген, циан-, нитро-, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ и $-NR^cSO_2R^a$,

где R^a выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный C_1-C_6 -алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил;

R^b выбирается из группы, в состав которой входит водород, произвольно замещенный C_1-C_6 -алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный C_1-C_4 -алкил; или

R^b и R^c , взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который произвольно включает 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбираемых из O, N и S в гетероциклоалкильном кольце;

где каждая произвольно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или больше, например одним, двумя, или тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, в соединение которой входит C_1-C_4 -алкил, арил, гетероарил, арил- C_1-C_4 -алкил-, гетероарил- C_1-C_4 -алкил-, C_1-C_4 -галоалкил-, $-OC_1-C_4$ -алкил-, $-OC_1-C_4$ -алкилфенил-, $-C_1-C_4$ -алкил-ОН-, $-OC_1-C_4$ -галоалкил-, галоген-, -ОН-, $-NH_2$ -, $-C_1-C_4$ -алкил- $-NH_2$ -, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкилфенил})$ -, $-NH(C_1-C_4\text{-алкилфенил})$ -, циан-, нитро-, оксо (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), $-CO_2H$ -, $-C(O)OC_1-C_4$ -алкил-, $-CON(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-CONH(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-CONH_2$ -, $-NHC(O)(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-NHC(O)(\text{фенил})$ -, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(O)(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(O)(\text{фенил})$ -, $-C(O)C_1-C_4$ -алкил-, $-C(O)C_1-C_4$ -фенил-, $-C(O)C_1-C_4$ -галоалкил-, $-OC(O)C_1-C_4$ -алкил-, $-SO_2(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-SO_2(\text{фенил})$ -, $-SO_2(C_1-C_4\text{-галоалкил})$ -, $-SO_2NH_2$ -, $-SO_2NH(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-SO_2NH(\text{фенил})$ -, $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-алкил})$ -, $-NHSO_2(\text{фенил})$ и $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-галоалкил})$.

Под терминами «замещенный» циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил также подразумеваются заместители оксо ($=O$) и оксид ($-O^-$), например N-оксиды азотсодержащих арильных групп, например, пиридин-1-оксид, или производные соединения $>S(O)$ и $>S(O)_2$ серусодержащих групп.

Термин «замещенный ацил» относится к группам (замещенный алкил)- $C(O)-$; (замещенный циклоалкил)- $C(O)-$; (замещенный арил)- $C(O)-$; (замещенный гетероарил)- $C(O)-$ и (замещенный гетероциклоалкил)- $C(O)-$, где группа присоединена к материнской структуре через функциональную карбонильную группу и где

замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил относятся соответственно к алкильной группе, циклоалкильной группе, арилу, гетероарилу и гетероциклоалкильной группе, в которых, где один или более (до 5, например, до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбираемым из:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-алкил})O$ - (например, метилendiокси-), $-SR^b$, гуанидин, гуанидин, в котором один или больше атомов водорода гуанидина замещены низшей алкильной группой, $-NR^bR^c$, галоген, циан-, нитро-, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ и $-NR^cSO_2R^a$,

где R^a выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный C_1 - C_6 -алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил;

R^b выбирается из группы, в состав которой входит H, произвольно замещенный C_1 - C_6 -алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный C_1 - C_4 -алкил; или

R^b и R^c , взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который произвольно включает 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбираемых из O, N и S в гетероциклоалкильном кольце;

где каждая произвольно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или больше, например одним, двумя, или тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, в состав которой входит C_1 - C_4 -алкил, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_4 -алкил-, гетероарил- C_1 - C_4 -алкил-, C_1 - C_4 -галоалкил-, $-OC_1$ - C_4 -алкил, $-OC_1$ - C_4 -алкилфенил, $-C_1$ - C_4 -алкил-ОН, $-OC_1$ - C_4 -галоалкил, галоген, -ОН, -NH₂, $-C_1$ - C_4 -алкил-NH₂, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкилфенил})$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкилфенил})$, циан-, нитро, оксо (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4\text{-алкил}$, $-CON(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-CONH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-NHC(O)(\text{фенил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(O)(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})C(O)(\text{фенил})$, $-C(O)C_1-C_4\text{-алкил}$, $-C(O)C_1-C_4\text{-фенил}$, $-C(O)C_1-C_4\text{-галоалкил}$, $-OC(O)C_1-C_4\text{-алкил}$, $-SO_2(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-SO_2(\text{фенил})$, $-SO_2(C_1-C_4\text{-галоалкил})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-SO_2NH(\text{фенил})$, $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-NHSO_2(\text{фенил})$ и $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-галоалкил})$. Один или более атомов углерода в замещенном остатке ацила могут замещаться азотом, кислородом или серой, в то время как точка присоединения к материнской структуре остается на карбониле.

Термин «замещенный алкокси» относится к алкокси, в котором замещен алкильный компонент (то есть -O-(замещенный алкил)), при этом «замещенный алкил» относится к алкильной группе, в котором один или более (до 5, например до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбираемым из:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-алкил})O$ -(например, метилendiокси-), $-SR^b$, гуанидин, гуанидин, в котором один или больше атомов водорода гуанидина замещены низшей алкильной группой, $-NR^bR^c$, галоген, циан-, нитро-, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ и $-NR^cSO_2R^a$,

где R^a выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный C_1 -

С₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил;

R^b выбирается из группы, в состав которой входит Н, произвольно замещенный С₁-С₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

5 R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный С₁-С₄-алкил; где каждая произвольно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или больше, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, в состав которой
10 входит С₁-С₄-алкил, арил, гетероарил, арил-С₁-С₄-алкил-, гетероарил-С₁-С₄-алкил-, С₁-С₄-галоалкил-, -ОС₁-С₄-алкил, -ОС₁-С₄-алкилфенил, -С₁-С₄-алкил-ОН, -ОС₁-С₄-галоалкил, галоген, -ОН, -NH₂, -С₁-С₄-алкил-NH₂, -N(С₁-С₄-алкил)(С₁-С₄-алкил), -NH(С₁-С₄-алкил), -N(С₁-С₄-алкил)(С₁-С₄-алкилфенил), -NH(С₁-С₄-алкилфенил), циан-,
15 нитро, оксо (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), -СО₂Н, -С(О)ОС₁-С₄-алкил, -CON(С₁-С₄-алкил)(С₁-С₄-алкил), -CONH(С₁-С₄-алкил), -CONH₂, -NHC(О)(С₁-С₄-алкил), -NHC(О)(фенил), -N(С₁-С₄-алкил)С(О)(С₁-С₄-алкил), -N(С₁-С₄-алкил)С(О)(фенил), -С(О)С₁-С₄-алкил, -С(О)С₁-С₄-фенил, -С(О)С₁-С₄-галоалкил, -ОС(О)С₁-С₄-алкил, -SO₂(С₁-С₄-алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(С₁-С₄-
20 галоалкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(С₁-С₄-алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(С₁-С₄-алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(С₁-С₄-галоалкил). В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения замещенной алкокси-группой является «полиалкокси» или -О-(произвольно замещенный алкилен)-(произвольно замещенная алкоксигруппа), в соединение которой входят следующие группы, например, -
25 ОСН₂СН₂ОСН₃ и остатки гликолевых эфиров, например полиэтиленгликоль, и -О(СН₂СН₂О)_хСН₃, где х - целое число от 2 до 20, например от 2 до 10, и, например, от 2 до 5.

Другой замещенной алкокси-группой является гидроксисалкокси или -
30 ОСН₂(СН₂)_уОН, где у - целое число от 1 до 10, например от 1 до 4.

Термин «замещенный алкоксикарбонил» относится к группе (замещенный алкил)-О-С(О), при этом данная группа присоединена к материнской структуре через функциональную карбонильную группу, где «замещенный» относится к алкильной группе, в котором один или более (до 5, например до 3) атомов водорода замещены
35 заместителем, независимо выбираемым из:

- R^a, -OR^b, -O(С₁-С₂-алкил)О-(например, метилendiокси-), -SR^b, гуанидин, гуанидин, в котором один или больше атомов водорода замещены низшей алкильной группой, -NR^bR^c, галоген, циан-, нитро, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -
40 OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, и -NR^cSO₂R^a,

где R^a выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный С₁-С₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил;

45 R^b выбирается из группы, в состав которой входит Н, произвольно замещенный С₁-С₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный С₁-С₄-алкил; или

50 R^b и R^c, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который произвольно включает 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбираемых из О, N и S в гетероциклоалкильном кольце;

где каждая произвольно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или больше, например одним, двумя, или тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, в состав которой входит C₁-C₄-алкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₄-алкил-, гетероарил-C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-ггалоалкил-, -OC₁-C₄-алкил-, -OC₁-C₄-алкилфенил-, -C₁-C₄-алкил-ОН-, -OC₁-C₄-галоалкил-, галоген-, -ОН-, -NH₂-, -C₁-C₄-алкил-NH₂-, -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил)-, -NH(C₁-C₄-алкил)-, -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкилфенил)-, -NH(C₁-C₄-алкилфенил)-, циан-, нитро-, оксо- (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), -CO₂H-, -C(O)OC₁-C₄-алкил-, -CON(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил)-, -CONH(C₁-C₄-алкил)-, -CONH₂-, -NHC(O)(C₁-C₄-алкил)-, -NHC(O)(фенил)-, -N(C₁-C₄-алкил)C(O)(C₁-C₄-алкил)-, -N(C₁-C₄-алкил)C(O)(фенил)-, -C(O)C₁-C₄-алкил-, -C(O)C₁-C₄-фенил-, -C(O)C₁-C₄-галоалкил-, -OC(O)C₁-C₄-алкил-, -SO₂(C₁-C₄-алкил)-, -SO₂(фенил)-, -SO₂(C₁-C₄-галоалкил)-, -SO₂NH₂-, -SO₂NH(C₁-C₄-алкил)-, -SO₂NH(фенил)-, -NHSO₂(C₁-C₄-алкил)-, -NHSO₂(фенил)- и -NHSO₂(C₁-C₄-галоалкил)-.

Термин «замещенный amino» относится к группе -NHR^d или -NR^dR^d, где каждый R^d независимо выбирается из группы, в состав которой входит: произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный циклоалкил, произвольно замещенный ацил, произвольно замещенный арил, произвольно замещенный гетероарил, произвольно замещенные гетероциклоалкил, алкоксикарбонил сульфенил и сульфенил, где замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил относятся соответственно к алкильной группе, циклоалкильной группе, арилу, гетероциклоалкильной группе и гетероарилу, у которого один или более (до 5, например до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбираемым из: -R^a-, -OR^b-, -O(C₁-C₂-алкил)O- (например, метилendiокси-), -SR^b-, гуанидин, гуанидин, в котором один или больше атомов водорода замещены низшей алкильной группой, -NR^bR^c-, галоген-, циан-, нитро-, -COR^b-, -CO₂R^b-, -CONR^bR^c-, -OCOR^b-, -OCO₂R^a-, -OCONR^bR^c-, -NR^cCOR^b-, -NR^cCO₂R^a-, -NR^cCONR^bR^c-, -CO₂R^b-, -CONR^bR^c-, -NR^cCOR^b-, -SOR^a-, -SO₂R^a-, -SO₂NR^bR^c и -NR^cSO₂R^a,

где R^a выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный C₁-C₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил;

R^b выбирается из группы, в состав которой входит H, произвольно замещенный C₁-C₆-алкил, произвольно замещенный арил и произвольно замещенный гетероарил; и

R^c выбирается из группы, в состав которой входит водород и произвольно замещенный C₁-C₄-алкил; или

R^b и R^c, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образуют произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который произвольно включает 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбираемых из O, N и S в гетероциклоалкильном кольце;

где каждая произвольно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или больше, например, одним, двумя, или тремя заместителями, независимо выбираемыми из группы, в состав которой входит C₁-C₄-алкил, арил, гетероарил, арил-C₁-C₄-алкил-, гетероарил-C₁-C₄-алкил-, C₁-C₄-галоалкил-, -OC₁-C₄-алкил-, -OC₁-C₄-алкилфенил-, -C₁-C₄-алкил-ОН-, -OC₁-C₄-галоалкил-, галоген-, -ОН-, -NH₂-, -C₁-C₄-алкил-NH₂-, -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил)-, -NH(C₁-C₄-алкил)-, -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкилфенил)-, -NH(C₁-C₄-алкилфенил)-, циан-, нитро-, оксо- (в качестве заместителя циклоалкила, гетероциклоалкила или

гетероарила), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-фенил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галоалкил}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2(\text{фенил})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галоалкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{фенил})$ и $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галоалкил})$, и

при этом произвольно замещенный арил, алкоксикарбонил, сульфинил и сульфонил соответствуют таковым определению.

Соединения по Формуле I включают оптические изомеры соединений по Формуле I, рацематы и другие смеси на их основе, но не ограничиваются ими. Кроме того, соединения по Формуле I включают Z- и E-формы (или формы цис- и транс-) соединений с углерод-углеродными двойными связями. В этих ситуациях отдельные зеркальные изомеры или диастереомеры, то есть оптически активные формы, могут быть получены асимметричным синтезом или разделением рацематов. Разделение рацематов может быть достигнуто, например, обычными способами, например кристаллизацией в присутствии растворителя, или хроматографией при использовании, например, колонки хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). При том, что соединения по Формуле I существуют в различных таутомерных формах, химические структурные элементы настоящего изобретения включают все таутомерные формы данного соединения.

Соединения по Формуле I также включают кристаллические и аморфные формы соединений, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидриты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также смеси на их основе.

«Кристаллическая форма», «полиморф» и «новая форма» могут здесь использоваться попеременно и включают все кристаллические и аморфные формы соединений, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидриты), конформационные полиморфы, и аморфные формы, а также смеси на их основе, если не упоминается специфическая кристаллическая или аморфная форма.

Химические структурные элементы по настоящему изобретению включают соединения по Формуле I и все их фармацевтически приемлемые формы, но не ограничиваются ими. Упомянутые здесь фармацевтически приемлемые формы соединений включают фармацевтически приемлемые соли, хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и смеси на их основе. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения описываемые здесь соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Следовательно, термины «химический структурный элемент» и «химические структурные элементы» также охватывают фармацевтически приемлемые соли, хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и смеси на их основе.

«Фармацевтически приемлемые соли» включают соли с неорганическими кислотами, например гидрохлорат, фосфат, дифосфат, гидробромат, сульфат, сульфинат, нитрат и подобные соли; а также соли с органической кислотой, например соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль винной кислоты, соль янтарной кислоты, соль лимонной кислоты, соль ацетатной кислоты, соль молочной кислоты, соль метансульфокислоты, p-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, соль бензойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль стеариновой кислоты, и алканоат, например ацетат, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, где n

принимает значения от 0 до 4, и подобные соли, но не ограничиваются ими. Точно так же фармацевтически приемлемые катионы включают натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний, но не ограничиваются ими.

Кроме того, если соединение по Формуле I получено как соль, полученная добавлением кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. Наоборот, если продуктом является свободное основание, соль, полученная путем добавки, особенно фармацевтически приемлемая соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами для приготовления соли путем добавления кислоты из основных смесей. Специалистам известны различные технологии синтеза, которые могут использоваться для приготовления нетоксичных фармацевтически приемлемых солей, полученных путем добавки.

Как отмечалось выше, пролекарства также попадают в зону химических структурных элементов, например производные соединения сложного эфира или амида соединений по Формуле I. Термин «пролекарства» включает любые соединения, которые становятся соединениями по Формуле I, когда назначаются пациенту, например, после метаболической обработки пролекарства. Примеры пролекарств включают ацетат, формиат и бензоат и подобные производные соединения функциональных групп (например, алкоголь или группы амина) в соединениях по Формуле I, но не ограничиваются ими.

Термин «сольват» относится к химическому структурному элементу, который образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящими сольватами являются фармацевтически приемлемые сольваты, например гидраты, включая, например, полугидраты, моногидраты, дигидраты, тригидраты и т.д.

Термин «хелат» относится к химическому структурному элементу, который образуется путем формирования координационной связи с ионом металла в двух (или больше) точках.

Термин «нековалентный комплекс» относится к химическому структурному элементу, который образуется при взаимодействии соединения и другой молекулы, при этом между соединением и молекулой не образуется ковалентная связь, например комплексообразование может происходить через взаимодействия Ван-дер-Ваальса, образование водородной связи и электростатические взаимодействия (также называется образованием ионной связи).

Термин «активный препарат» используется для обозначения химического структурного элемента, который обладает биологической активностью. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения «активным препаратом» является соединение, которое применяется в фармацевтике.

Термин «терапевтически эффективное количество» химического структурного элемента по настоящему изобретению означает количество, эффективное для лечения болезни при назначении пациенту (человеку или не человеку), например, терапевтически эффективным количеством может быть количество, достаточное для лечения болезни или расстройства, чувствительного к активации миозина. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации в крови химического структурного элемента, или теоретически, путем расчета биологической активности.

Под термином «значимый» понимается любое обнаруживаемое изменение, которое является статистически значимым при стандартном параметрическом испытании

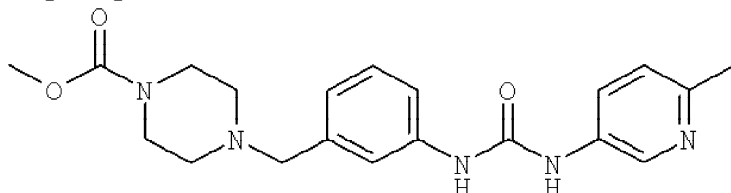
статистической значимости, например, Т-испытание Стьюдента, где $p < 0,05$.

Термин «пациент» относится к животному, например млекопитающему, например человеку, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы настоящего изобретения могут быть полезны как при лечении людей, так и в ветеринарии. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения пациент - это млекопитающее, а в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения пациентом является человек.

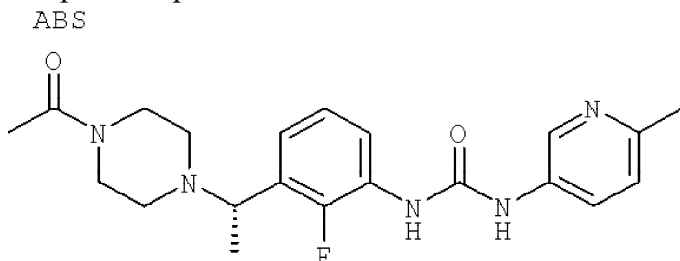
«Лечение» означает любое лечение болезни пациента, включая:

- a) профилактику заболевания, то есть предотвращение проявления клинических симптомов болезни;
- b) ингибирование болезни;
- c) замедление или блокировку развития клинических симптомов и/или
- d) ослабление болезни, то есть вызывание регрессии клинических симптомов.

Соединения по Формуле I могут иметь названия и номера (например, NamExpert™ компании Кеминновэйшин (Cheminnovation) или КемДро Ультра версии 9.0 корпорации Кембридж Софт (ChemDraw Ultra, Cambridge Soft), что описано ниже, например соединение

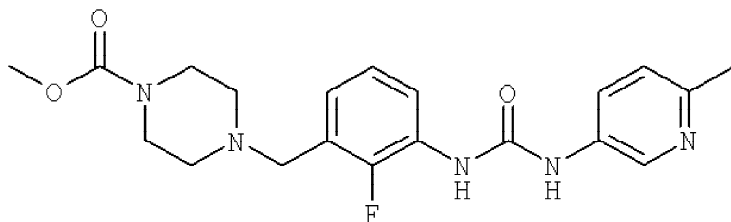


то есть соединение по Формуле I, где W, X, Y и Z - это C=, n принимает значение 1, R₁ - замещенный пиперазинил, R₂ - 6-метил-пиридин-3-ил, R₃ - это водород-, R₄ - это водород-, R₅ - это водород-, R₆ - это водород-, R₇ - это водород- и R₁₃ - это водород-, можно назвать метил 4-[(3-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламин}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат. А также соединение



то есть соединение по Формуле I, где W, X, Y и Z - это C=, n принимает значение 1, R₁ - замещенный пиперазинил, R₂ - 6-метил-пиридин-3-ил, R₃ - это водород-, R₄ - это водород-, R₅ - это водород-, R₆ - это водород-, R₇ - это водород- и R₁₃ - фтор, можно назвать N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида].

Точно так же соединение



то есть соединение по Формуле I, где W, X, Y и Z - это C=, n принимает значение 1,

R₁ - замещенный пиперазинил, R₂ - 6-метил-пиридин-3-ил, R₃ - это водород-, R₄ - это водород-, R₅ - это водород-, - это водород-, R₇ - это водород- и R₁₃ - фтор, можно назвать [3-фтор-5-(3-пиридин-3-ил-уреидо)-бензил]-метил-карбаминовокислый метиловый сложный эфир или метил 4-[(2-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино] карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат.

Описываемые здесь химические структурные элементы можно синтезировать при использовании известных способов, например, как это показано ниже со ссылкой на Схемы Реакции.

Если не оговорено обратное, описываемые здесь реакции происходят при атмосферном давлении, обычно в пределах диапазона температур от -10°C до 110°C. Кроме того, если только не приводится в Примерах или не определяется иначе, время и условия реакции даются приближенно, например приблизительно при атмосферном давлении, приблизительно в пределах диапазона температур от -10°C до 110°C, приблизительно в течение периода от 1 ч до 24 ч; реакции оставляют на ночь в среднем на период около 16 часов.

Каждый из терминов «растворитель», «органический растворитель» или «инертный растворитель» относится к растворителю, инертному в условиях описываемой в связи с ним реакции [включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФ»), хлороформ, хлористый метилен (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.п.]. Если не оговорено обратное, растворители, используемые в реакциях по настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями.

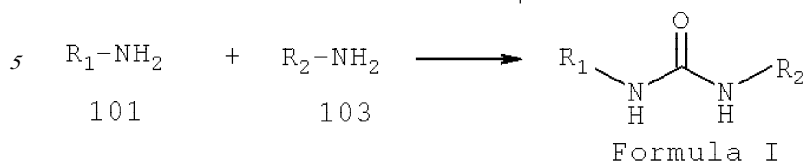
Выделение и очистка химических структурных элементов и описываемых здесь промежуточных химических соединений при необходимости могут производиться по любой подходящей технологии разделения или очистки, например, фильтрацией, экстракцией, кристаллизацией, хроматографией на колонках, тонкослойной хроматографией или толстослойной хроматографией или сочетанием этих технологий. Иллюстрации соответствующих технологий разделения и изоляции даются со ссылкой на приведенные ниже примеры. Однако могут использоваться и другие эквивалентные технологии разделения и изоляции.

При необходимости (R)- и (S)-изомеры могут быть растворены известными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; путем образования диастереоизомерных производных соединений, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией; путем выборочной реакции одного зеркального изомера с энантиомер-специфическим реактивом, например, путем ферментативного окисления или восстановления, сопровождаемых разделением модифицированных и немодифицированных зеркальных изомеров; или газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например, на хиральном твердом носителе, например кремнеземе со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. В другом случае специфический зеркальный изомер может синтезироваться асимметричным синтезом при использовании оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем преобразования одного зеркального изомера в другой с помощью асимметричного превращения.

Многие из произвольно замещенных стартовых соединений 101, 103, 201, 301 и другие реагенты коммерчески доступны, например, в компании Олдрич Кемикал (Aldrich Chemical Company) (Милуоки, WI - Milwaukee) или могут быть легко

приготовлены специалистами при использовании обычно применяемых способов синтеза.

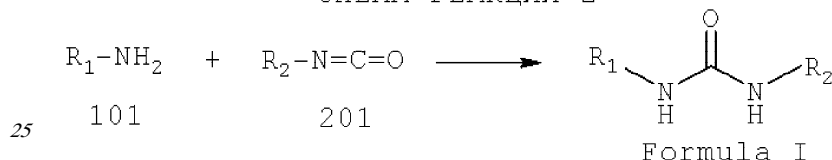
СХЕМА РЕАКЦИИ 1



Синтез соединений по Формуле I

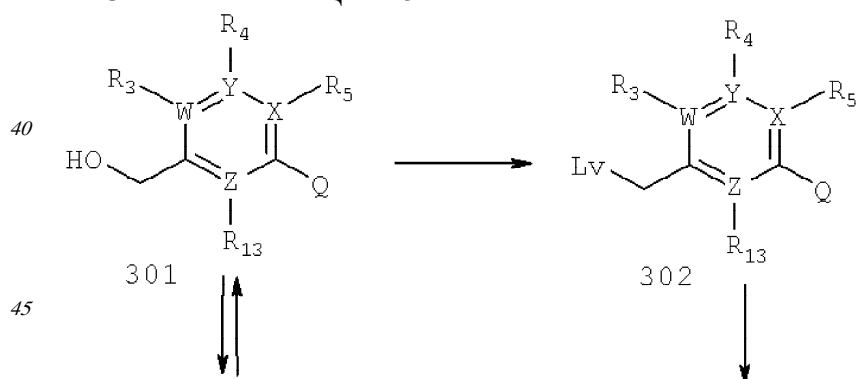
В соответствии со схемой реакции 1 в емкость с магнитной мешалкой, орошением и баком для горячего конденсата под азотом загружают фосген или экв. фосгена (обычно трифосген) и неполярный, апротонный растворитель, например дихлорметан или тетрагидрофуран. Раствор соединения по Формуле 101 в неполярном, апротонном растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране, добавляют по каплям приблизительно в течение 10-60 минут и раствор перемешивают от 1 до 15 часов. Соединение по Формуле 103 добавляется по частям, и раствор размешивается приблизительно в течение 10-60 мин. Основание, например DIEA, добавляется по каплям в течение приблизительно одного часа и раствор перемешивают от 1 до 15 часов. Продукт - соединение по Формуле 105 выделяют и очищают.

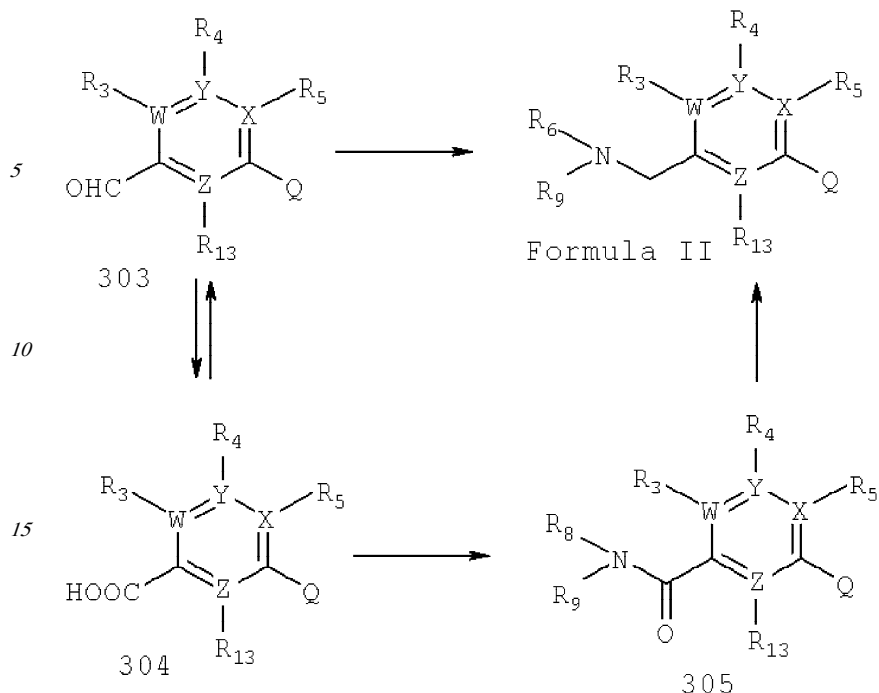
СХЕМА РЕАКЦИИ 2



На схеме реакции 2 показан альтернативный синтез соединений по Формуле I. Изоцианат по Формуле 201 может быть независимо получен и выделен из любого соответствующего амина (то есть R_2-NH_2) при использовании фосгена, или эквивалента фосгена, или из соответствующей карбоновой кислоты (то есть R_2-COOH) при использовании перегруппировки Курциуса или Гофмана. Смеси соединений по Формулам 101 и 201 в апротонном растворителе, например дихлорметане или тетрагидрофуране, при температуре от $-40^{\circ}C$ до $110^{\circ}C$ перемешивают от 1 до 15 часов. Продукт соединения по Формуле I выделяют и очищают.

СХЕМА РЕАКЦИИ 3





Синтез соединений по Формуле II

В соответствии со схемой реакции 3 бензиловый спирт по Формуле 301 переводится в группу остатка («Lv», например галоген, месилат или трилат) 302 при использовании обычно применяемой методологии синтеза (например, см. работу «Всестороннее Органическое Превращение» (Comprehensive Organic Transformation) Лярок Ричард К. (LaRock Richard K.), 1989, издатели VCH, стр.353-365, которая включена сюда в качестве ссылки).

Смесь соединения по Формуле 302 и амина по формуле HNR_8R_9 в апротонном растворителе, например дихлорметане или ДМФ, при температуре от -40°C до 110°C перемешивают от 1 до 15 часов. Продукт соединения по Формуле II выделяют и очищают.

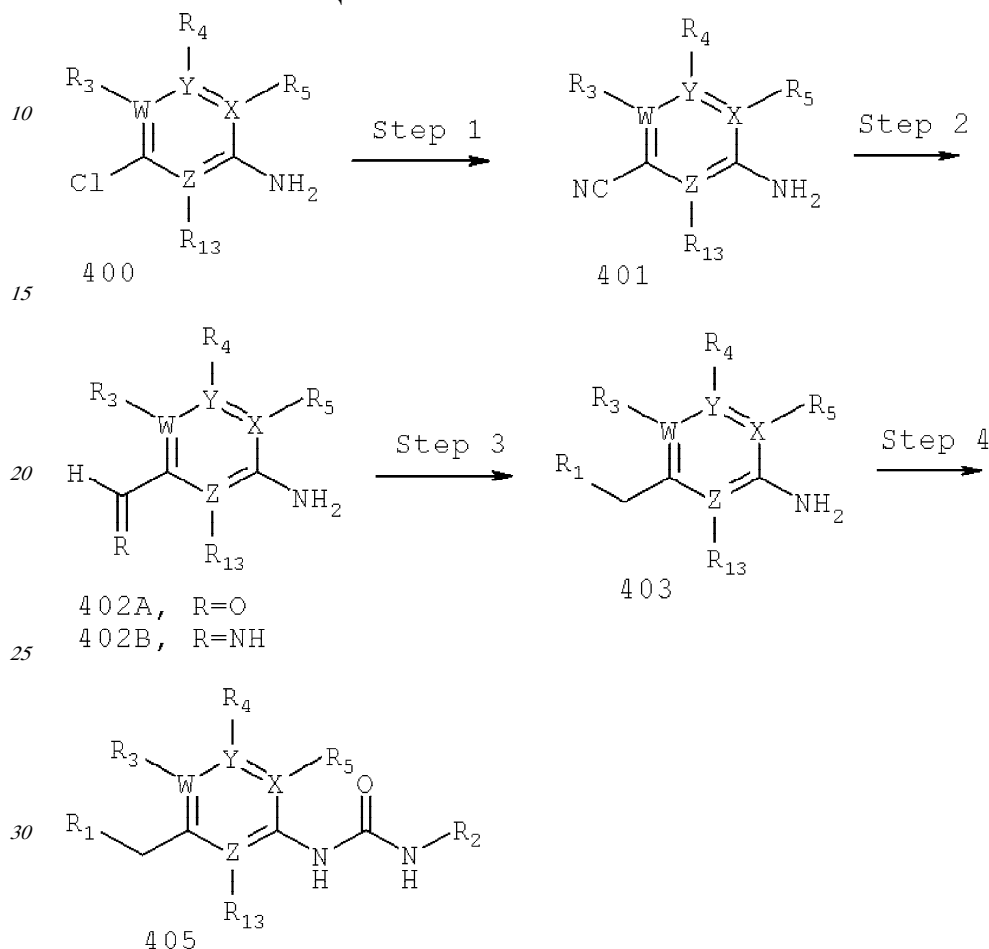
В другом варианте бензиловый спирт по Формуле 301 окисляется до альдегида по Формуле 303 при использовании обычно применяемой методологии синтеза (например, см. работу «Всестороннее Органическое Превращение» (Comprehensive Organic Transformation) Лярок Ричард К. (LaRock Richard K.), 1989, издатели VCH, стр.604-615, которая включена сюда в качестве ссылки).

Смесь соединения по Формуле 303 и амина по формуле HNR_8R_9 в растворителе, например, дихлорметане с восстановителем, например, триацетоксиборогидридом с кислотой или без кислоты, например, уксусной кислотой при температуре от -40°C до 110°C перемешивают от 1 до 36 часов. Продукт соединения по Формуле II выделяют и очищают.

В другом варианте карбоновая кислота по Формуле 304 соединяется с амином при использовании обычно применяемой методологии синтеза (например, см. работу «Всестороннее Органическое Превращение» (Comprehensive Organic Transformation) Лярок Ричард К. (LaRock Richard K.), 1989, издатели VCH, стр.972-976, которая включена сюда в качестве ссылки) с образованием амида 305. Амид 305 восстанавливается до соединения по Формуле II при использовании обычно применяемой методологии синтеза, например, путем обработки амида 305 боран-диметилсульфидом в ТГФ при температуре от -40°C до нагрева с обратным холодильником в течение 1-96 часов.

Соединения по Формуле, где Q является бромогруппой, хлорогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, или защищенная аминогруппа может передаваться в соединение по Формуле 101 при использовании обычно применяемой методологии синтеза, например, если Q является нитрогруппой, она может восстановиться до

СХЕМА РЕАКЦИИ 4



В соответствии со схемой реакции 4, этап 1, к раствору соединения по Формуле 400 в N-метилпирролидоне добавляют в избытке (например, приблизительно, по крайней мере, 2 экв.) цианистый натрий и в избытке (например, по крайней мере, 1 экв., например 1,35 экв.) бромид никеля (II). После введения дополнительного N-метилпирролидона раствор постепенно нагревается приблизительно до 200°C и размешивается в течение приблизительно 4 дней. Продукт соединения по Формуле 401 выделяют и произвольно очищают.

К раствору соединения по Формуле 401 температурой ~0°C в инертном растворителе, например дихлорметане, добавляют в избытке (например, два эквивалента или больше) восстановитель, например, DN3Al-H (например, 1 M раствора DD3Al-H) по каплям в течение ~3,5 ч, сохраняя температуру внутримолекулярной реакции на уровне <0°C. Продукт - смесь соединений по Формуле 402A и 402B выделяют и произвольно очищают.

В соответствии со схемой реакции 4, этап 3, к раствору смеси соединений по Формуле 402A и 402B в инертном растворителе, например ТГФ, добавляют в избытке (например, приблизительно 1,05 эквивалента) частями в течение ~40 минут, сохраняя температуру внутримолекулярной реакции ниже приблизительно 45°C, соединение по

формуле R₁-H, где R₁ - это произвольно замещенная аминогруппа или произвольно замещенный гетероциклоалкил, и избыток (например, приблизительно 1,5 эквивалента) восстановителя, например триацетоксиборогидрида. Продукт соединения по Формуле 403 выделяют и произвольно очищают.

В соответствии со схемой реакции 4, этап 4, к раствору соединения по Формуле 403 в растворителе, например ацетоне, добавляют по каплям приблизительно экв. соединения по Формуле R₂-NCO. Все размешивается в течение приблизительно одного часа и произвольно нагревается с обратным холодильником. Продукт соединения по Формуле 405 выделяют и произвольно очищают.

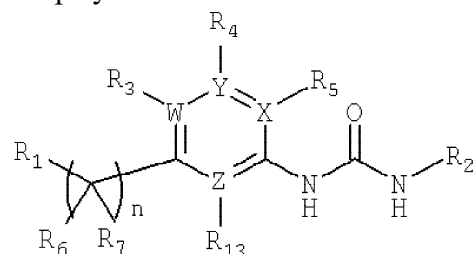
Рацемическая смесь произвольно помещается в хроматографическую колонку и разделяется на (R)- и (S)-зеркальные изомеры.

Соединение по Формуле I произвольно контактирует с фармацевтически приемлемой кислотой с образованием соответствующей соли, полученной путем добавления кислоты.

Фармацевтически приемлемая соль, полученная путем добавления кислоты по Формуле I, произвольно контактирует с основанием с образованием соответствующего свободного основания по Формуле I.

Некоторые примеры осуществления настоящего изобретения включают или используют соединения по Формуле I со следующими сочетаниями и перестановками групп заместителей. Они представлены для обеспечения других сочетаний и перестановок групп заместителей, которые ради краткости не были здесь описаны определенным образом, но они должны быть оценены в пределах идеи настоящего изобретения.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения рассматривается, по крайней мере, один химический структурный элемент, выбираемый из соединений по Формуле I



Formula I

и фармацевтически приемлемых солей, хелатов, нековалентных комплексов, пролекарств и смесей на их основе, где W, X, Y, и Z - независимо -C= или -N=, при условии, что не больше двух из W, X, -Y, и Z - это -N=;

n принимает значение один, два, или три;

R₁ - это произвольно замещенная аминогруппа или произвольно замещенный гетероциклоалкил;

R₂ - это произвольно замещенный арил, произвольно замещенный аралкил; произвольно замещенный циклоалкил, произвольно замещенный гетероарил, произвольно замещенный гетероаралкил или произвольно замещенный гетероциклоалкил;

R₃ - это водород, галоген, циан, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если W - это C=, и R₃ отсутствует, если W - это -N=;

R_4 - это водород, галоген, циан, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если Y - это $C=$, и R_4 отсутствует, если Y - это $-N=$; и

R_5 - это водород, галоген, циан, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если X - это $C=$, и R_5 отсутствует, если X - это $-N=$;

R_{13} - это водород, галоген, циан, гидроксильная группа, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил или произвольно замещенный гетероарил, если Z - это $C=$ и R_{13} отсутствует, если Z - это $-N=$; и

R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород, аминокарбонил, алкоксикарбонил, произвольно замещенный алкил или произвольно замещенная алкоксигруппа, или

R_6 и R_7 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют произвольно замещенное 3-7-членное кольцо, при этом в соединение данного кольца может входить один или два дополнительных гетероатома, выбираемых из N, O, и S в кольце.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из W, X, Y и Z - это $-N=$.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения W, X, Y и Z - это $C=$.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_1 - это NR_8R_9 , где R_8 - низший алкил и R_9 - произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный гетероциклоалкил, произвольно замещенный алкил или произвольно замещенный сульфонил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_8 - это метил или этил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_9 - это $(CO)OR_{10}$, где R_{10} - это водород- или низший алкил (например, метил или этил).

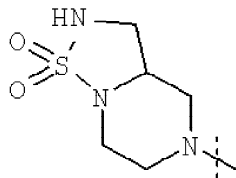
В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{10} - это водород-, метил или этил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_9 - это $(SO_2)-R_{17}$, где R_{17} , низший алкил, или $-NR_{11}R_{12}$, где R_{11} и R_{12} - независимо друг от друга водород- или низший алкил (например, метил или этил).

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_9 - это алкил, произвольно замещенный аминогруппой.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_9 - это произвольно замещенный гетероциклоалкил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_1 выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный пиперазинил; произвольно замещенный 1,1-диоксо-1 λ^6 -[1,2,5]тиадиазолидин-2-ил; произвольно замещенный 3-оксо-тетрагидро-пирроло[1,2-с]оксазол-6-ил, произвольно замещенный 2-оксо-имидазолидин-1-ил; произвольно замещенный морфолинил; произвольно замещенный 1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил; произвольно замещенный пирролидин-1-ил; произвольно замещенный пиперидин-1-ил, произвольно замещенный азепанил, произвольно замещенный 1,4-дiazепанил, произвольно замещенный 3-оксо-тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3(5H)-1, произвольно замещенный 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинил и произвольно замещенный



5

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_1 - это замещенный пиперазинил; произвольно замещенный пиперидин-1-ил, произвольно замещенный пирролидин-1-ил, произвольно замещенный азепанил или произвольно замещенный 1,4-дiazепанил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_1 - это произвольно замещенный пиперазинил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_1 - это произвольно замещенный пиперидинил.

10

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_2 - это произвольно замещенный арил или произвольно замещенный гетероарил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_2 - это произвольно замещенный фенил, произвольно замещенный нафтил, произвольно замещенный пиролил, произвольно замещенный тиазолил, произвольно замещенный изooksазолил, произвольно замещенный пиразолил, произвольно замещенный оксазолил, произвольно замещенный 1,3,4-оксадиазолил, произвольно замещенный пиридинил, произвольно замещенный пиразинил, произвольно замещенный пиримидинил и произвольно замещенный пиридазинил.

15

20

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_2 выбирается из группы, в состав которой входит пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-1-оксид, фенил, пиримидин-5-ил и изоксазол-3-ил, где пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-1-оксид, фенил, пиримидин-5-ил и изоксазол-3-ил произвольно замещен нижшим алкилом, нижней алкоксигруппой, галогеном (например, фтор-или хлорогруппой), циан-группой или ацетилом. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_2 - это пиридин-3-ил, который произвольно замещен нижшим алкилом; R_2 - это пиридин-4-ил, который произвольно замещен нижшим алкилом; фенил, который произвольно замещен галогеном; произвольно замещенный пиримидин-5-ил; или произвольно замещенный изоксазол-3-ил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_2 - это пиридин-3-ил; 6-метил-пиридин-3-ил; 6-циан-пиридин-3-ил; 6-ацетил-пиридин-3-ил; 6-трифторметил-пиридин-3-ил; пиридин-4-ил; 2-метил-пиридин-4-ил; фенил; 4-фторфенил; 4-хлорфенил или 5-метил-изоксазол-3-ил.

25

30

35

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения $n=1$. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n - это 2. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n - это 3.

40

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород-, аминокарбонил, алкоксикарбонил, произвольно замещенный алкил или произвольно замещенная алкоксигруппа, или R_6 и R_7 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют произвольно замещенное 3-7-членное кольцо, при этом в соединение данного кольца может входить один или два дополнительных гетероатома, выбираемых из N, O и S в кольце.

45

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород- или метил-. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород

50

или метил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n принимает значение 1 и R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород или метил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n принимает значение 1 и R_6 - это метил, а R_7 - это водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n - это 2 и каждый R_6 и R_7 - это водород-. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения n - это 3 и каждый R_6 и R_7 - это водород-метил-изоксазол-3-ил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_3 - это водород-, циан-, низший алкил (например, метил или этил) или галоген (например, хлор или фтор). В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_3 - это водород или фтор.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_4 - это водород, пиридинил, галоген или произвольно замещенный низший алкил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_4 - это водород, пиридинил, трифторметил или фтор.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_5 - это водород, пиридинил, галоген или произвольно замещенный низший алкил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_5 - это водород, хлор, фтор, метил или трифторметил.

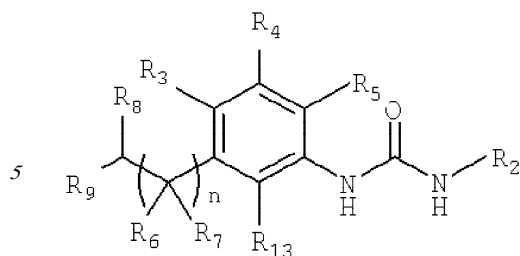
В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{13} - это водород, низший алкил (например, метил или этил), гидроксильная группа или галоген, водород, галогенген, гидроксильная группа или низший алкил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{13} - это водород или фтор.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} не является водородом.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это галоген, произвольно замещенный низший алкил или циан-, а другие - это водород-. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это галоген, метил или циан-, а другие - это водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения два из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это галоген или циан-, а другие - это водород.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это фтор, а другие - это водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения один из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это циан-, а другие - это водород-. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения два из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - не водород. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения два из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это галоген, а другие - это водород-. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения два из R_3 , R_4 , R_5 и R_{13} - это фтор, а другие - это водород.

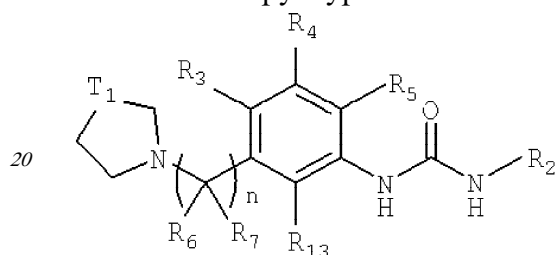
В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения химический структурный элемент по Формуле I выбирается из группы, в состав которой входит химический структурный элемент по Формуле Ib



Formula Ib

10 где $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{13}$ и n соответствуют таковым, описанным для соединений по Формуле I.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения химический структурный элемент по Формуле I выбирается из группы, в состав которой входит химический структурный элемент по Формуле Ic



Formula Ic

25 где $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{13}$ и N соответствуют таковым, описанным для соединений по Формуле I, и где

T_1 - это $-CHR_{14}-$, $-NR_{15}CHR_{14}-$, $-CHR_{14}NR_{15}-$ или $-CHR_{14}CHR_{14}-$ и

каждый R_{14} и R_{15} независимо выбран из группы, в состав которой входит водород, произвольно замещенный алкил, произвольно замещенный арил, карбокси, произвольно замещенный низший алкоксикарбонил, произвольно замещенный аминокарбонил, произвольно замещенная алкоксигруппа, произвольно замещенный циклоалкокси, произвольно замещенный сульфонил, произвольно замещенная аминогруппа, произвольно замещенный циклоалкил и произвольно замещенный гетероциклоалкил.

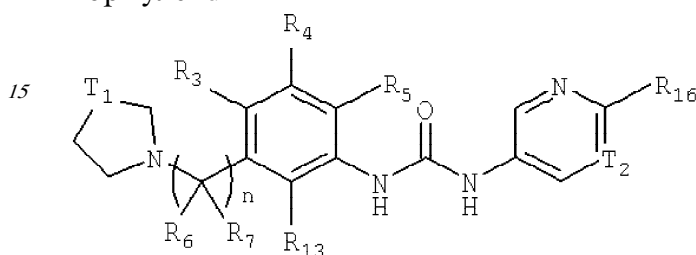
В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения T_1 - это $NR_{15}CHR_{14}-$, то есть R_1 - это пиперазинильное кольцо, замещенное R_{14} и R_{15} . В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения T_1 - это $-CHR_{14}CHR_{14}-$.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{14} и R_{15} независимо выбраны из группы, в состав которой входит водород, метил, карбокси, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, N,N-диметилкарбамоил, ацетил, пропионил, изобутирил, пропокси, метокси, циклогексилметилокси, метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, азетидин-1-илсульфонил, диметиламиносульфонил, метанесульфонидамо, N-метил-метанесульфонидамо, этансульфонидамо, N-метил-этансульфонидамо, N-метоксикарбонил-N-метиламино, N-этоксикарбонил-N-метиламино, N-изопропоксикарбонил-N-метиламино, N-tert-бутоксикарбонил-N-метиламино, ацетидамо, N-метилацетидамо, N-метилпропионамидамо, N-метилизобутирамидамо, аминамо, метиламино, диметиламино, N-метил-(диметиламино сульфонидамо)амино и пиперидин-1-ил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{14} выбирается из группы, в состав которой входит водород, метил и метоксиметил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{15} выбирается из группы, в состав которой входит произвольно замещенный арил, произвольно замещенный низший алкоксикарбонил и произвольно замещенный сульфонил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{15} выбирается из группы, в состав которой входит низший алкоксикарбонил, низший алкилсульфонил и произвольно замещенный аминосульфонил.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения химический структурный элемент по Формуле I - это химический структурный элемент по Формуле Id



Formula Id

где T_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} и n соответствуют таковым, описанным для соединений по Формуле Ic, и где T_2 - это $C=$ или $-N=$; и R_{16} выбирается из группы, в состав которой входит водород-, галоген-, циан-, произвольно замещенный арил, произвольно замещенный алкил и произвольно замещенная алкоксигруппа.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения T_2 - это $-C=$.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения T_2 - это $-N=$.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{16} выбирается из группы, в состав которой входит водород-, метил-, фтор-, циан-, метокси и ацетил. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения R_{16} - это водород- или метил-.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения W , X , Y и Z - это $C=$; n принимает значение один, два или три;

R_1 - это NR_8R_9 , где R_8 - низший алкил, а R_9 - это произвольно замещенный арил или произвольно замещенный сульфонил;

R_2 - это пиридин-3-ил, который произвольно замещен низшим алкилом; фенил, который произвольно замещен галогеном (например, фтором); произвольно замещенный пиримидин-5-ил или произвольно замещенный изоксазол-3-ил;

R_3 - это водород или фтор;

R_4 - это водород, пиридинил или фтор;

R_5 - это водород или фтор;

R_6 и R_7 - независимо друг от друга водород или метил и

R_{13} - это водород или фтор.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения W , X , Y и Z - это $C=$; n принимает значение один, два или три;

R_1 - это NR_8R_9 , где R_8 - это низший алкил, а R_9 - это произвольно замещенный арил или произвольно замещенный сульфонил;

R_2 - это пиридин-3-ил, который произвольно замещен низшим алкилом; фенил, который произвольно замещен галогеном (например, фтором); произвольно

замещенный пиримидин-5-ил или произвольно замещенный изоксазол-3-ил;

R₃ - это водород или фтор;

R₄ - это водород, пиридинил или фтор;

R₅ - это водород или фтор;

R₆ и R₇ - независимо друг от друга водород или метил и

R₁₃ - это водород или фтор,

где один из R₃, R₄, и R₈ не является водородом.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения W, X, Y и Z - это -

C=;

n принимает значение один, два, или три;

R₁ - это произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероцикл, который произвольно включает дополнительный кислород, азот или серу в гетероциклическом ядре;

R₂ - это пиридин-3-ил, который произвольно замещен низшим алкилом; фенил, который произвольно замещен галогеном (например, фтором); произвольно замещенный пиримидин-5-ил или произвольно замещенный изоксазол-3-ил.

R₃ - это водород или фтор;

R₄ - это водород, пиридинил или фтор;

R₅ - это водород или фтор;

R₆ и R₇ - независимо друг от друга водород или метил и

R₁₃ - это водород или фтор.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения W, X, Y и Z - это O;

n принимает значение один, два или три;

R₁ - это произвольно замещенный 5-7-членный азотсодержащий гетероцикл, который произвольно включает дополнительный кислород, азот или серу в гетероциклическом ядре;

R₂ - это пиридин-3-ил, который произвольно замещен низшим алкилом; фенил, который произвольно замещен галогеном (например, фтором); произвольно замещенный пиримидин-3-ил или произвольно замещенный изоксазол-3-ил.

R₃ - это водород или фтор;

R₄ - это водород, пиридинил или фтор;

R₅ - это водород или фтор;

R₆ и R₇ - независимо друг от друга водород или метил и

R₁₃ - это водород или фтор, где один из R₃, R₄ и R₅ не является водородом.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения соединения по Формуле I:

метил 4-[(2-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

N-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино}фенил}метил)метокси-метилкарбоксамид;

N-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]метокси-метилкарбоксамид;

N-[3-({[(диметиламино)сульфонил]метиламино}метил)-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-({[(диметиламино)сульфонил]метиламино}метил)-5-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(3-{{[этилсульфонил]метиламино}метил}-5-фторфенил)[(6-метил(3-

пиридил))амино] карбоксамид;

метил 4-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}

метил)пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(3-
пиридиламино)карбоксамид;

метил 4-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил][(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил](3-
пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил][(4-
фторфенил)амино]карбоксамид;

метил 4-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[(4-фторфенил)амино]
карбоксамид;

метил 4-({4-фтор-3-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}
метил)пиперазинкарбоксилат;

N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил](3-
пиридиламино)карбоксамид;

N-(5-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)(3-
пиридиламино)карбоксамид;

N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-{3-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]
карбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-фтор-3-({4-[(метилэтил)сульфонил]пиперазинил}метил)фенил][(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(2-метоксиацетил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(пропилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-({4-[(1E)-1-(диметиламино)-2-циан-2-азавинил]пиперазинил}метил)-5-
фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}(3-
пиридиламино)карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}[(6-
метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}[(4-

фторфенил)амино]карбоксамид;

метил 4-[(2-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

5 N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-4-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-{[4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил]метил}-4-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-({2-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}

10 метил)пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-4-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-{[4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил]метил}-4-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

15 метил 4-({3-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

20 метил 4-[(3-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

N-[3-{[4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил]метил}фенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

25 N-[3-{[4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(3-метил-2-оксоимидазолидинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

30 N-{5-фтор-3-[(3-метил-2-оксоимидазолидинил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(4-метил-3-оксопиперазинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-фтор-5-(пиперидилметил)фенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

35 N-[3-фтор-5-(пиперидилметил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-({(3S)-4-[(диметиламино)сульфонил]-3-(метоксиметил)пиперазинил}метил)-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-(3-{[(3S)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

40 метил (2S)-4-((5-фтор-3-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

N-[3-({(3S)-4-[(диметиламино)сульфонил]-3-(метоксиметил)пиперазинил}метил)-5-фторфенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

45 N-(3-{[(3S)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил (2S)-4-[(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил][6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

50 N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-{3-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]-5-фторфенил}(3-

пиридиламино)карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-фтор-3-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-{3-[(3S)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пирролидинил)метил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-((3S)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пирролидинил)метил]-5-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[(3S)-1-((3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил)метил)пирролидин-3-ил]метокси-N-метилкарбоксамид;

N-{3-[(3S)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пирролидинил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-((3S)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пирролидинил)метил]-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{(3S)-1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пирролидин-3-ил}метокси-N-метилкарбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперидил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперидил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(пиримидин-5-иламино)карбоксамид;

N-[3-((4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил)метил)-5-фторфенил](пиримидин-5-иламино)карбоксамид;

метил 1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперидин-4-карбоксилат;

метил 1-[(3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил)метил]пиперидин-4-карбоксилат;

метил 4-[(3-фтор-5-{[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-[3-((4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил)метил)-5-фторфенил][(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбоксамид;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбоксамид;

{[5-((3R)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-3-фторфенил}амино)-N-(3-пиридил)карбоксамид;

{[5-((3R)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил)метил]-3-фторфенил}амино)-N-(3-пиридил)карбоксамид;

N-[(3R)-1-((5-фтор-3-[(N-(3-пиридил)карбамоил)амино]фенил)метил)(3-пиперидил)]метокси-N-метилкарбоксамид;

{[5-((3R)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-3-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

{[5-((3R)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил)метил]-3-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

N-{(3R)-1-[(5-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}метокси-N-метилкарбоксамид;

метил 4-[(3-фтор-5-[(изоксазол-3-иламино)карбониламино]фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(изоксазол-3-иламино)карбоксамид;

N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил](изоксазол-3-иламино)карбоксамид;

5 N-[5-фтор-3-({4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-({4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил)-5-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

10 N-{3-[(4-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}метокси-N-метилкарбоксамид;

15 N-{1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилацетамид;

метил 4-[(3-фтор-5-{[(2-метилпиримидин-5-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

20 N-[5-фтор-3-({4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-[3-({4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил)-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид;

N-{3-[(4-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

25 N-[1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)(4-пиперидил)]метокси-метилкарбоксамид;

N-[1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)(4-пиперидил)]-N-метилацетамид;

30 N-[5-фтор-3-({4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

N-[3-({4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил)-5-фторфенил][(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

35 N-{3-[(4-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-5-фторфенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

N-(1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}метокси-N-метилкарбоксамид;

40 N-{1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилацетамид;

(трет-бутокси)-N-{1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид;

(трет-бутокси)-N-[1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)(4-пиперидил)]-N-метилкарбоксамид;

45 (трет-бутокси)-N-{1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(метиламино)пиперидил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

50 N-(5-фтор-3-{[4-(метиламино)пиперидил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

метил 4-({4-фтор-3-[(1,3-оксазол-2-иламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-фтор-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-фтор-3-[(2-метилпиримидин-5-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

5 метил 4-[(4-фтор-3-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

1-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперидин-4-карбоновая кислота;

10 1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)пиперидин-4-
карбоновая кислота;

N-[2-фтор-5-(морфолин-4-илметил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;
метил 4-({4-фтор-3-[(пиримидин-5-иламино)карбониламино]фенил}

метил)пиперазинкарбоксилат;
15 N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]метокси-N-метилкарбоксамид;

N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]этокси-N-метилкарбоксамид;

20 N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]-N-метил(метилэтокси)карбоксамид;

N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]-N-метилацетамид;

25 N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]-N-метилпропанамид;

N-[(3R)-1-[(4-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-
пиперидил)]-2-метил-N-метилпропанамид;

метил 4-[(4-фтор-3-[(5-метил(1,3,4-оксадиазол-2-ил))амино]карбониламино}
30 фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-фтор-3-[(4-метил(1,3-оксазол-2-ил))амино]карбониламино}
фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-хлор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

35 этил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

метилэтил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

40 N-[5-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]
карбоксамид;

N-[2-фтор-5-[(4-пропаноилпиперазинил)метил]фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]
карбоксамид;

45 N-(2-фтор-5-{[4-(2-метилпропаноил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-({(3R)-3-[(терт-бутокси)-N-метилкарбониламино]пирролидинил}метил)-2-
фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

50 N-[5-({(3R)-3-(метиламино)пирролидинил]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-({(3R)-3-(метокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил]метил}-2-
фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-({(3R)-3-(этокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил]метил}-2-фторфенил)

[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-((3R)-3-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пирролидинил)метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-((3R)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамид;

N-(5-{[4-(N,N-диметилскарбамоил)пиперидил]метил}-3-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(3-фтор-5-{[4-(N-метилскарбамоил)пиперидил]метил}фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-((3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)(3-пиперидил)(терт-бутокси)-N-метилкарбоксамид;

N-[2-фтор-5-[(5-пропаноил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил]фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[(4-метил-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)пиперазинкарбоксилат;

трет-бутил (2S)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

метил(2S)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

этил (2S)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

метилэтил (2S)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

N-(5-{[(3S)-4-ацетил-3-(гаэтоксиметил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[(3S)-3-(метоксиметил)-4-пропаноилпиперазинил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[(3S)-3-(метоксиметил)-4-(2-метилпропаноил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[(3S)-3-(метокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[(3S)-3-(этокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-((3S)-3-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пирролидинил)метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-((3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамид;

N-((3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)пирролидин-3-ил)-N-метилпропанамид;

N-((3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил)пирролидин-3-ил)-2-метил-N-метилпропанамид;

N-(2-фтор-5-{[4-(метокси-N-метилкарбониламино)пиперидил]метил}фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[4-(этокси-N-метилкарбониламино)пиперидил]метил}-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-фтор-5-([4-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пиперидил]метил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино)фенил]метил](4-

пиперидил)-N-метилацетамид;

N-{1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)-N-метилпропанамид;

5 N-{1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](4-пиперидил)-2-метил-N-метилпропанамид;

N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пирролидин-3-ил}-N-метилпропанамид;

10 N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метил-N-метилпропанамид;

N-{54((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

15 N-{5-[(1S,4S)-5-окса-2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил)}метокси-N-метилкарбоксамид;

N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил)}этокси-N-метилкарбоксамид;

20 N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино-]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метил(метилэтокси)карбоксамид;

трет-бутил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

25 N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метилацетамид;

H-[2-фтор-5-(пиперазинилметил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;
метил (2R)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

30 N-(5-{[(3R)-4-ацетил-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

этил (2R)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

35 метилэтил (2R)-4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

N-(5-{[(3R)-3-(метоксиметил)-4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил]-2-фторфенил}[6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

40 N-(5-{[(3S)-3-(метиламино)пиперидил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метилпропанамид;

N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил)}-2-метил-N-метилпропанамид;

45 трет-бутил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-дизапергидроэпинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидил]метил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;

50 метил 4-((4-фтор-3-[(пиридазин-4-иламино)карбониламино]фенил) метил)пиперазинкарбоксилат;

N-(5-{[(3R)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиоксиметил)пиперазинил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-фтор-3-{[4-(N-метилкарбамоил)пиперидил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид;

метил 4-({4-фтор-3-[(изоксазол-3-иламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат;

5 N-{3-[[[(1S)-7-оксо-8-окса-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-[[[(1S)-7-оксо-8-окса-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

10 метил 4-[(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]пиперазинкарбоксилат;

15 N-{3-[(4-ацетилпиперазинил)этил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-(1,4-диазапергидроэпинилметил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

20 метил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат;

этил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат;

метилэтил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат;

25 N-{5-[(4-ацетил(1,4-диазапергидроэпинил))метил]-2-фторфенил} [(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-[(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

30 N-{2-фтор-5-[(4-метоксипиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-(азапергидроэпинилметил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

35 N-{2-фтор-5-[(4-пиперидилпиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[4-(циклогексилметокси)пиперидил]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

40 N-(2-фтор-5-{[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-фтор-5-{[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[(2,4-дифтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

45 N-2-фтор-5-[(4-пропоксипиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{2-фтор-5-[(4-метилпиперидил)метил]фенил} [(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

50 N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил](1,4-диазапергидроэпинил)}метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

пропил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино] карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат;

N-{3-[(1R)-7-оксо-8-окса-3,6-дизабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-фтор-5-{[4-(метилсульфонил)(1,4-дизапергидроэпинил)]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[(1R)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(5-{[4-(этилсульфонил)(1,4-дизапергидроэпинил)]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-[(1R)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-фтор-5-{4-[(метилэтил)сульфонил](1,4-дизапергидроэпинил)}метил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[(1S)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-[(1S)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{5-[(1R)-7-оксо-8-окса-3,6-дизабицикло[4.3.0]нон-3-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид; метил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метокси(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2,4,5-трифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-[2-фтор-5-{4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[3-(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)пропил]пиперазинкарбоксилат;

(трет-бутокси)-N-{1-[(4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид;

N-(2-фтор-5-{[4-(метиламино)пиперидил]метил}фенил)[(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

метил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метилэтил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-{3-[4-ацетилпиперазинил]метил]-5-фторфенил}[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-{4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил]-5-фторфенил][(6-циан-(3-пиридил))амино]карбоксамид;

[(6-циан-(3-пиридил))амино]-N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)карбоксамид;

N-[2-фтор-5-{4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

N-[5-{4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил]-2-фторфенил][(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

трет-бутил (3S)-3-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}

фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилат;
 метил(3S)-3-[[4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
 метиламино}пирролидинкарбоксилат;
 метил (3R)-3-[[4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 5 фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилат;
 метил 4-[(2-метил-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-[(2-хлор-5-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
 10 пиперазинкарбоксилат;
 2-[[4-[(3-фтор-5-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
 пиперазинил]-N,N-диметилацетамид;
 этил 4-[(3-[[6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино]-5-фторфенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 15 N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид;
 метил 4-(3-{3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}
 пропил)пиперазинкарбоксилат;
 N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)(3-
 20 пиридиламино)карбоксамид;
 этил 4-[3-(3-фтор-5-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)пропил]
 пиперазинкарбоксилат;
 метилэтил 4-[3-(3-фтор-5-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)пропил]пиперазинкарбоксилат;
 25 N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)[(6-метил(3-
 пиридил))амино]карбоксамид;
 N-[3-(3-{4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}пропил)-5-фторфенил][6-
 метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;
 30 N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}[(6-метокси(3-пиридил))амино]
 карбоксамид;
 метил 4-[3-(3-фтор-5-[[6-метокси(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)пропил]
 пиперазинкарбоксилат;
 N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)[(6-метокси(3-
 35 пиридил))амино]карбоксамид;
 метил 4-[(3-[[6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино]-5-фторфенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 N-(5-{[(3S)пирролидин-3-ил]метиламино}метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-
 40 пиридил))амино]карбоксамид;
 трет-бутил (3R)-3-[[4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилат;
 N-(5-{[(3R)пирролидин-3-ил]метиламино}метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-
 пиридил))амино]карбоксамид;
 45 N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)метил](4-пиперидил)}метоксикарбоксамид;
 этокси-N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)метил](4-пиперидил)}карбоксамид;
 50 N-(5-{4-[ЭТИЛ(этилсульфонил)амино]пиперидил}метил)-2-фторфенил)[(6-метил(3-
 пиридил))амино]карбоксамид;
 N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)метил](4-пиперидил)}ацетамид;

метил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

5 метилэтил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-{5-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}[(6-циан-(3-пиридил))амино]
карбоксаид;

10 метил 4-[(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-
(трифторметил)фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2-метил-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

15 метил 4-[(2,6-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-хлор-2-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

20 трет-бутил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
фенил)этил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

25 этил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

метилэтил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

30 [(6-ацетил(3-пиридил))амино]-N-{5-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}
карбоксаид;

метил 4-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил))метил]
метиламино}пиперидинкарбоксилат;

35 N-(5-{[(1-ацетил(4-пиперидил))метиламино]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксаид;

N-[5-{[(1-(этилсульфонил)(4-пиперидил)]метиламино}метил)-2-фторфенил][(6-
метил(3-пиридил))амино]карбоксаид;

40 N-{5-[(2-{(трет-бутоксид)-N-метилкарбониламино}этил)метиламино]метил]-2-
фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксаид;

N-{5-[(2-{(трет-бутоксид)-N-метилкарбониламино}этил)метиламино]метил]-2-
фторфенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксаид;

метил 4-[(2-хлор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

45 метил 4-[(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-
(трифторметил)фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

трет-бутил 4-[(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
фенил)этил]пиперазинкарбоксилат;

50 метил 4-[(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-[2-фтор-5-(морфолин-4-илметил)фенил][(4-фторфенил)амино]карбоксаид;

5 N-[2-фтор-5-({метил[2-(метиламино)этил]амино}метил)фенил][(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксаид;

N-[2-фтор-5-({метил[2-(метиламино)этил]амино}метил)фенил][(4-фторфенил)амино]
карбоксаид;

10 N-(2-{[(4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил]метиламино}
этил)метоксиметилкарбоксаид;

N-(2-{[(4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил]метиламино}
этил)-N-метилацетаид;

метил 4-[(2-циан-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

15 метил 4-[(3,4-дифтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
пиперазинкарбоксилат;

N-{2-фтор-5-[(метил{2-[метил(метилсульфонил)амино]этил}амино)метил]фенил}[(4-
фторфенил)амино]карбоксаид;

20 N-{5-[(2-[(этилсульфонил)метиламино]этил}метиламино)метил]-2-фторфенил}[(4-
фторфенил)амино]карбоксаид;

N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил][(4-фторфенил)амино]карбоксаид;

N-(2-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
метиламино}этил)метокси-N-метилкарбоксаид;

25 N-(2-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]
метиламино}этил)-N-метилацетаид;

трет-бутил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

30 N-[3-((1S)-1-пиперазинилэтил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксаид;

метил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

35 N-(3-{(1S)-1-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]этил}фенил)[(6-метил(3-
пиридил))амино]карбоксаид;

N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]
карбоксаид;

40 N-{2-фтор-5-[(метил{2-[метил(метилсульфонил)амино]этил}амино)метил]фенил}[(6-
метил(3-пиридил))амино]карбоксаид;

N-{5-[(2-[(этил сульфони)метиламино]этил}метиламино)метил]-2-фторфенил}[(6-
метил(3-пиридил))амино]карбоксаид;

45 метил 4-[(1R)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1R)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

метил 4-(5-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}-1,2,3,4-

50 тетрагидронафтил)пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]
пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]

пиперазинкарбоксилат;

N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино] карбоксамид;

метил(3R)-4-метил-3-[(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

метил(3S)-4-метил-3-[(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2,4-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

(трет-бутоксид)-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолил))этил]карбоксамид;

N-[2-(2-аминоэтил)(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)][(6-метил(3-пиридил))амино] карбоксамид;

метил 4-[(2,5-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]

пиперазинкарбоксилат;

метокси-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]карбоксамид;

метил{метокси-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]карбониламино}формиат;

(трет-бутоксид)-N-метил-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]карбоксамид;

[(6-метил(3-пиридил))амино]-N-{2-[2-(метиламино)этил](5-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолил)} карбоксамид;

метил 4-[2-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]

пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[2-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил]

пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{2-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]этил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино] карбоксамид;

N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)этил]ацетамид;

N-[2-(2-{[(диметиламино)сульфонил]амино}этил)(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-{2-[(диметиламино)карбониламино]этил}(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)пропил]

пиперазинкарбоксилат;

метил 4-(4-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}

инданил)пиперазинкарбоксилат;

трет-бутил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}

фенил)пропил]пиперазинкарбоксилат;

метокси-N-метил-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]карбоксамид;

N-(2-{2-[(этилсульфонил)метиламино]этил}(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-(2-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}этил)(5-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолил)][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

(диметиламино)-N-метил-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]карбоксамид;

N-метал-N-[2-(5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}(2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))этил]ацетамид;

[(6-метил(3-пиридил))амино]-N-(2-{3-[(фенилметокси)карбониламино]пропил}(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))карбоксамид;

N-{2-[2-(диэтиламино)этил](5-1,2,3,4-тетрагидроизоксинанолил)}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-(3-{[(диметиламино)сульфонил]амино}пропил)(5-1,2,3,4-

тетрагидроизоксинанолил)][6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-{3-[(этилсульфонил)амино]пропил}(5-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил))[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[(2-гидрокси-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-гидроксифенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(3-{2-[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил]этил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[3-(2-{4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}этил)фенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

[(6-метил(3-пиридил))амино]-N-(3-{2-[4-(метилсульфонил)пиперазинил]этил}фенил)карбоксамид;

этил 4-[(2-гидрокси-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-(2-гидрокси-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[2-(4-ацетилпиперазинил)этил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-фтор-3-(3-пиперазинилпропил)фенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

этил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)пропил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3-{[(1-гидрокси-6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2-фтор-3-{[(1-гидрокси-6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

фенилметил(2S,6R)-4-[(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-2,6-диметилпиперазинкарбоксилат;

N-{3-[3S,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазинил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

трет-бутил 4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

({3-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

{[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил]амино}-N-(6-

метил(3-пиридил))карбоксамид;

[(3-{[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

[(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

[(2-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

метил(2S,6R)-4-[(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-2,6-диметилпиперазинкарбоксилат;

N-{3-[[3S,5R)-3,5-диметилпиперазинил]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил 4-[(2-фтор-3-{[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

трет-бутил 4-(4-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}инданил)пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3-{N-(6-циан(3-пиридил))карбамоил}амино}-2-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3-{[N-(6-ацетил(3-пиридил))карбамоил}амино]-2-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-{[2-фтор-3-{N-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]карбамоил}амино]фенил}метил}пиперазинкарбоксилат;

метил 4-([2-фтор-3-{N-(4-пиридил)карбамоил}амино]фенил)метил]пиперазинкарбоксилат;

[(3-{[4-(азетидинилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;

[(6-метил(3-пиридил))амино]-N-(1-пиперазининдан-4-ил)карбоксамид;

N-[1-(4-ацетилпиперазинил)индан-4-ил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-{1-[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил]индан-4-ил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

[(6-метил(3-пиридил))амино]-N-{1-[4-(метилсульфонил)пиперазинил]индан-4-ил}карбоксамид;

трет-бутил 4-[(4-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}индан-2-ил)метил]пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(4-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}индан-2-ил)метил]пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(4-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}индан-2-ил)метил]пиперазинкарбоксилат;

N-{2-[4-ацетилпиперазинил]метил]индан-4-ил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-{[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил]метил}индан-4-ил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-(2-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}индан-4-ил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[2-{(4-{(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)индан-4-ил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

трет-бутил (5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{[N-6-метил(3-пиридил))карбамоил}амино]

фенил)метил]-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат;
 метил(5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил]-
 3,5-диметилпиперазинкарбоксилат;
 5 {3-[(6S,2R)-4-ацетил-2,6-диметилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}амино)-N-(6-
 метил(3-пиридил))карбоксамид;
 {(5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил]-3,5-
 диметил пиперазинил} -N,N-диметилкарбоксамид;
 [(3-{[(6S,2R)-4-(этилсульфонил)-2,6-диметилпиперазинил]метил}-2-
 10 фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;
 {[3-[(6S,2R)-4-[(диметиламино)сульфонил]-2,6-диметилпиперазинил}метил)-2-
 фторфенил]амино}-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид;
 N-[2-фтор-3-(1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-илметил)фенил][(6-метил(3-
 пиридил))амино]карбоксамид;
 15 2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}бензойная кислота;
 N-{2-фтор-3-[(3-метил(1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-ил))метил]фенил}[(6-
 метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;
 N-{3-[(3-этил(1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-ил))метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-
 20 пиридил))амино]карбоксамид;
 N-(2-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)(4-
 пиридиламино)карбоксамид;
 N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-фторфенил)(4-
 пиридиламино)карбоксамид;
 25 этил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;
 1-(3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина;
 метил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;
 метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-фторпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;
 30 метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;
 (3R,5S)-трет-бутил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-3,5-
 диметилпиперазин-1-карбоксилат;
 1-(3-(((2R,6S)-4-ацетил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-
 (пиридин-3-ил)мочевина;
 35 (3R,5S)-4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-N,N,3,5-тетраметилпиперазин-1-
 карбоксамид;
 (2S,6R)-бензил4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-2,6-диметилпиперазин-1-
 карбоксилат;
 40 1-(3-(((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(пиридин-3-
 ил)мочевина;
 трет-бутил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;
 (3R,5S)-метил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-3,5-диметилпиперазин-1-
 карбоксилат;
 45 метил 4-(2-фтор-3-(3-пиридин-3-илуреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат(2S,6R)-
 метил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-2,6-диметилпиперазин-1-
 карбоксилат;
 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид;
 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-N,N-диметилпиперазин-1-сульфамид;
 50 1-(3-((4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(пиридин-3-
 ил)мочевина;
 1-(2-фтор-3-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3- {пиридин-3-

ил)мочевина;

1-(3-((4-(азетидин-1-илсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина;

1-(3-(((2R,6S)-4-(этилсульфонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина;

(3R,5S)-4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)-N,N3,5-тетраметилпиперазин-1-сульфамид;

метил 4-(2-фтор-3-(3-(изоксазол-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-(4-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(2,6-дафтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(3,4-дифтор-5-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

(S)-метил 4-(1-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилат;

(S)-метил 4-(1-(2-фтор-3-(3-(6-пиридин-3-ил)уреидо)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(2,5-дифтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(3-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)фенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат;

этил 4-(3-(2-фтор-3-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)фенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат;

метил 4-(3-(3-фтор-5-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)фенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат;

этансульфоновая кислота {3-фтор-5-[3-(6-метил-пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-метил-амид;

этансульфоновая кислота {3-фтор-5-[3-(пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-метил-амид;

1-[3-(4-ацетил-пиперазин-1-илметил)-5-фторфенил]-3-(пиридин-3-ил)-мочевина;

1-[3-фтор-5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-фенил]-3-(пиридин-3-ил)-мочевина;

1-{3-фтор-5-[4-(2-метокси-ацетил)-пиперазин-1-илметил]-фенил}-3-(пиридин-3-ил)-мочевина;

1-{3-фтор-5-[4-(пропан-2-сульфонил)пиперазин-1-илметил]-фенил}-3-(пиридин-3-ил)-мочевина;

1-{3-фтор-5-[4-(пропан-1-сульфонил)-пиперазин-1-илметил]-фенил}-3-(пиридин-3-ил)-мочевина;

1-[3-(4-этансульфонил-пиперазин-1-илметил)-5-фтор-фенил]-3-(2-метил-пиримидин-5-ил)-мочевина;

диэтиламид 4-{3-фтор-5-[3-(2-метил-пиримидин-5-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-сульфоновой кислоты;

метиловый эфир 4-{3-фтор-5-[3-(пиримидин-5-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты;

(S)-N-(1-(3-фтор-5-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперидин-3-ил)-N-мети-(N',N'-диметиламино) сульфонамид;

(S)-N-(1-(3-фтор-5-(3-пиридин-3-илуреидо)бензил)пиперидин-3-ил)-N-мети-(N',N'-диметиламино)сульфамид;

(E)-N'-циан-4-(3-фтор-5-(3-пиридин-3-илуреидо)бензил)-N-диметилпиперазин-1-карбоксимидамид или

(S)-1-(3-(1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил)фенил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевина.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения соединение по Формуле I выбираются из группы, в состав которой входит

метил 4-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

5 N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

10 метил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3-{[(6-метил-3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

15 N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)фенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид;

метил(2S)-4-[(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

20 N-[5-фтор-3-({4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][[(4-фторфенил)амино]карбоксамид;

этил 4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

метил (2S)-4-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат;

25 метил 4-[(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

[(6-циан-(3-пиридил))амино]-N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)карбоксамид;

30 метил 4-[(2,6-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил] пиперазинкарбоксилат;

35 этил 4-[(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил] пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(3,4-дифтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил] пиперазинкарбоксилат;

40 метил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил] пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)этил] пиперазинкарбоксилат;

45 метил 4-[(2,4-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

метил 4-[(2,5-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил] пиперазинкарбоксилат;

50 метил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)пропил] пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбонияамино}фенил)пропил] пиперазинкарбоксилат;

этил 4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 {[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил]амино}-N-(6-
 метил(3-пиридил))карбоксамид;
 5 [(3-({4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил}метил)-2-фторфенил)амино]-N-(6-
 метил(3-пиридил))карбоксамид;
 [(3-({4-(этилсульфонил)пиперазинил}метил)-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-
 пиридил))карбоксамид;
 10 метил (2S,6R)-4-[(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}
 фенил)метил]-2,6-диметилпиперазинкарбоксилат;
 метил 4-[(2-фтор-3-{[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-[(2-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино}фенил)метил]
 15 пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-[(3-{[N-(6-циан-(3-пиридил))карбамоил]амино}-2-фторфенил)метил]
 пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-[(3-{N-(6-ацетил(3-пиридил))карбамоил]амино}-2-фторфенил)метил]
 20 пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-{[2-фтор-3-({N-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]карбамоил}амино)фенил]
 метил}пиперазинкарбоксилат;
 метил 4-({2-фтор-3-[(N-(4-пиридил)карбамоил)амино]фенил}
 метил)пиперазинкарбоксилат и
 25 N-(2-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил} фенил)(4-
 пиридиламино)карбоксамид.

Описываемые здесь химические структурные элементы отобраны для кардиального
 саркомера и модулируют его и применяются для связывания и/или обеспечения
 30 активности кардиального миозина, что увеличивает степень гидролиза АТФ.
 Согласно контексту, термин «модулировать» означает либо увеличение, либо
 уменьшение активности миозина, тогда как «обеспечивать» означает увеличение
 активности. В испытаниях репрезентативных соединений по настоящему изобретению
 было обнаружено, что их назначение может также увеличить силу сокращения
 35 волокон сердечной мышцы.

Химические структурные элементы, фармацевтические соединения и способы их
 использования по настоящему изобретению применяются для лечения сердечных
 болезней включают, но не ограничиваются: острую конгестивную сердечную
 40 недостаточность (или декомпенсацию сердечной недостаточности) и хроническую
 конгестивную сердечную недостаточность; в частности, болезни, связанные с
 систолической сердечной дисфункцией. Помимо этого при данной терапии
 обеспечивается стабилизация сердечной функции у больных, ожидающих
 трансплантации сердца, и помощь остановленному или замедленному сердцу в
 45 возобновлении нормальной функции после установки насоса для шунтирования.

Для выработки силы используется гидролиз АТФ миозином в саркомере. Поэтому
 увеличение гидролиза АТФ соответствовало бы увеличению силы или степени
 сокращения мышцы. В присутствии актина активность аденозинтрифосфатазы,
 50 обусловленная миозином, возрастает более чем в 100 раз. Таким образом, гидролиз
 АТФ не только является мерилем ферментативной активности миозина, но также и
 его взаимодействия с актиновым филаментом. Соединение, которое модулирует
 кардиальный саркомер, может быть идентифицировано увеличением или

уменьшением степени гидролиза АТФ миозином. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения показано увеличение в 1,4 раза при концентрации меньше 10 мкМ (например, меньше 1 мкМ). В анализах на такую активность может использоваться миозин человека, хотя обычно используется миозин
 5 других организмов. Используются также системы, которые моделируют регулирующую роль кальция при связывании миозина с декоративным тонким филаментом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения подготовка
 10 биохимически функционального саркомера может использоваться для определения ин-витро активности аденозинтрифосфатазы, например, как это описано в заявке США №09/539,164, поданной 29 марта 2000 г. Функциональное биохимическое поведение саркомера, включая чувствительность гидролиза аденозинтрифосфатазы к кальцию, может быть восстановлено путем комбинирования его очищенных индивидуальных
 15 составляющих (в частности, включая его регуляторные компоненты и миозин). Другой функциональной подготовкой является ин-витро анализ подвижности. Он может выполняться путем введения тестового соединения в миозин-связанный микроскопический препарат и путем наблюдения за скоростью скольжения актиновых
 20 филаментов по поверхности стекла, покрытой миозином (Крон С.Дж. (Kron S.J.) (1991) *Methods Enzymol.* 196:399-416).

Степень гидролиза АТФ ин-витро коррелирует с повышением активности миозина, которая может быть определена путем контроля за производством либо АДФ, либо фосфата, например, как это описано в заявке США №09/314,464, поданной 18 мая 1999
 25 г. Производство АДФ может также контролироваться при связывании производства АДФ с окислением никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный (путем применения ферментов пируваткиназы и лактатдегидразы) и контролируя уровень никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный, либо с помощью спектра
 30 поглощения, либо флюоресценцией (Грингард П. (Greengard, P.), Нэйче (Nature) 178 (часть 4534): 632-634 (1956); *Mol. Pharmacol.*, январь 1970 г.; 6 (1):31-40). Для контроля за производством фосфата может использоваться пурипнуклеозид фосфорилаза, что связывает производство фосфата с распадом аналога пурина, что приводит к
 35 изменениям либо спектра поглощения (*Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Jun 1; 89(11):4884-7), либо флюоресценции (*Biochem J*, 1990 Mar 1; 266(2): 611-4). Для определения абсолютной степени активности белка могут применяться и единичные измерения, но обычно используются многократные измерения на одном образце в разное время; такие измерения имеют более высокую специфичность, особенно в присутствии
 40 тестовых соединений, спектр поглощения или флюоресценции которых сходен со спектром поглощения или флюоресценции ферментов.

Тестовые соединения могут испытываться параллельно с использованием многолуночных планшетов либо путем размещения отдельных соединений в лунках, либо проверяя их в смесях. Затем в лунки могут вводиться дополнительно
 45 компоненты анализа, включая целевой белковый комплекс, связанные с ним ферменты и субстраты и АТФ, и после этого может измеряться степень поглощения или флюоресценции в каждой лунке планшета с помощью планшет-ридера.

В данном способе используются 384-луночные планшеты и реакционный объем 25
 50 мкл. Для измерения степени гидролиза АТФ в каждой лунке используется система сопряженных ферментов пируваткиназа/лактатдегидраза (Хуанг Т.Г. и Hackney D.D. (Huang TG and Hackney D.D.) (1994) *J Biol Chem* 269 (23): 16493-16501). Специалистам понятно, что компоненты анализа добавляются в буферные растворы и реагенты. Так

как отмеченные здесь способы позволяют выполнять кинетические измерения, инкубационные периоды оптимизированы, что обеспечивает адекватные сигналы обнаружения по фону. Анализ сделан в реальном времени, что позволяет видеть кинетику гидролиза АТФ и увеличивает отношение сигнал-шум анализа.

Используя сердечные волокна с проникновением детергента (известны также как покрытые кожей сердечные волокна) или миофибриллы (субклеточные мышечные ферменты), можно измерить модуляцию аденозинтрифосфатазы сердечного мышечного волокна и/или силу сокращения, например, как описано у Хайкала Х. (Haikala H.) и др. ((1995) J Caranovasc Pharmacol 25 (5): 794-801). Покрытые кожей сердечные волокна сохраняют свойственную им организацию саркомера, но не сохраняют все аспекты клеточной циркуляции кальция; такая модель характеризуется двумя преимуществами: во первых, клеточная мембрана не является барьером, препятствующим проникновению соединения, и во вторых, концентрацию кальция можно регулировать. Поэтому любое увеличение аденозинтрифосфатазы или силы сокращения является непосредственной мерой влияния тестового соединения на белки саркомера. Измерения на аденозинтрифосфатазе выполняются описанным выше способом. Натяжение мышцы измеряется при креплении одного конца мышечного волокна к стенду, а другого конца - к датчику измерения силы. После растяжения волокна для устранения провисания датчик силы регистрирует увеличение натяжения в начале сокращения волокна. Это измерение называют изометрическим натяжением, так как волокно не укорачивается. Активация мышечного волокна с проникновением выполняется путем помещения его в буферный раствор кальция с последующим введением дополнительного тестового соединения или контроля. После таких описываемых здесь испытаний химические структурные элементы вызвали увеличение силы при концентрациях кальция, связанных с физиологической сжимающей активностью, и очень небольшой прирост силы в расслабляющем буферном растворе при низких концентрациях кальция или в отсутствие кальция (результат, полученный с использованием этиленгликольтетрауксусной кислоты).

Избирательную проницаемость для кардиального саркомера и кардиального миозина можно определить путем замещения компонентов некардиального саркомера и миозина в одном или больше из вышеописанных анализов и сравнения полученных результатов с результатами, полученными при использовании кардиальных эквивалентов.

Способность химического структурного элемента (вещества) увеличивать наблюдаемый уровень (содержания) аденозинтрифосфатазы при ин-витро восстановленном анализе саркомера или миофибрилле может следовать из увеличенной скорости обновления S1-миозина или, в другом случае, увеличенной чувствительности декоративного актинового филамента к активации Ca^{++} . Чтобы различать эти два возможных режима действия, сначала измеряется влияние химического структурного элемента на активность S1-аденозинтрифосфатазы с недекоративными актиновыми филаментами. Если наблюдается увеличение активности, влияние химического структурного элемента на Ca -чувствительный регулирующий аппарат может быть опровергнуто. Второй более чувствительный анализ может быть выполнен для идентификации химических структурных элементов, активирующее влияние которых на миозин S1 увеличивается в присутствии декоративного актина (по сравнению с чистыми актиновыми филаментами). В этом втором анализе сравниваются активности кардиального S1 и скелетного S1 по актиновым филаментам кардиальной и скелетной регуляции (во всех 4 размещениях).

Начальная оценка ин-виво активности может быть определена по клеточным моделям сократительной способности миоцита, например, как это описано у Поппинга С. (Popping S.) др. ((1996). J. Physiol 271: H357-H364) и Вольска Б.М. (Wolska BM) и др. ((1996). J. Physiol 39. H24-H32). Одно преимущество модели миоцита состоит в том, что могут быть выделены системы компонентов, которые приводят к изменениям сократительной способности, и определяются главные участки воздействия. Затем на моделях всего органа, например модель сердечной функции изолированного сердца (Лангендорф - Langendorff) с ин-виво применением эхокардиографии или инвазивных гемодинамических измерений, и на анимальных моделях сердечной недостаточности, например на модели окклюзии левой сердечной артерии крысы, могут оцениваться химические структурные элементы с клеточной активностью (например, отбор химических структурных элементов следующего профиля: >120%-ое увеличение фракционного укорочения относительно базового при 2 мкМ или изменение продолжительности диастолической фазы (<5%-ое изменение)). В конечном счете, активность для лечения сердечной болезни демонстрируется в слепых клинических испытаниях на людях и с контрольной группой, которой назначается плацебо.

Описываемые здесь химические структурные элементы применяются в терапевтически эффективной дозировке, например дозировке для лечения болезненных состояний, описанных выше. Уровни дозировки описываемых здесь химических структурных элементов должны быть оптимизированы для человека, и, в общем, суточная доза составляет приблизительно от 0,05 до 100 мг/кг массы тела; в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения приблизительно от 0,10 до 10,0 мг/кг массы тела и в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения приблизительно от 0,15 до 1,0 мг/кг массы тела. Таким образом, для назначения человеку массой 70 кг в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения диапазон дозировки составил бы приблизительно от 3,5 до 7000 мг в сутки; в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения приблизительно от 7,0 до 700,0 мг в сутки и в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения приблизительно от 10,0 к 100,0 мг в сутки. Назначаемое количество химического структурного элемента зависит, конечно, от субъекта и состояния болезни, подлежащей лечению, степени поражения, вида и графика приема и мнения лечащего врача, например вероятный диапазон дозы для перорального приема составляет приблизительно 70-700 мг в сутки, а для внутривенного назначения вероятный диапазон дозы составляет приблизительно 70-700 мг в сутки в зависимости от фармакокинетики соединения.

Назначение описываемых здесь химических структурных элементов может быть любым из принятых способов, например перорально, подязычно, подкожно, внутривенно, через нос, местно, чрескожно, интраперитонеально, внутримышечно, внутрилегочно, влагалищно, ректально или внутриглазно, и не ограничивается ими. Пероральное и парентеральное введение общепринято в лечении проявлений, что являются целью настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соединения включают твердую, полутвердую, жидкую и аэрозольную формы дозировки, например таблетки, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, свечи, аэрозоли и т.п. Химические структурные элементы могут также назначаться длительно или под контролем, включая инъекции вещества замедленного всасывания, осмотические насосы, пилули, трансдермальные (включая электроперенос) накладки и т.п. для длительного и/или назначаемого по времени

приема, периодического назначения в заданной дозе. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения соединения назначаются в единичных дозах, что подходит для разового приема точной дозы.

5 Описываемые здесь химические структурные элементы могут применяться либо самостоятельно, либо в комбинации с обычным фармацевтическим носителем, инертным наполнителем и т.п. (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаристым натрием, тальком, целлюлозой, кросскармелозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, углекислым магнием и т.п.). При необходимости
10 фармацевтическое соединение может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ таких, как смачивающие вещества, эмульгаторы, растворители, рН буферизаторы и т.п. (например, уксуснокислый натрий, лимоннокислый натрия, производные соединения циклодекстрина, сорбитан монолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина, и т.п.). Вообще, в
15 зависимости от назначенного способа введения фармацевтическое соединение будет содержать приблизительно от 0,005% до 95% химического структурного элемента по массе; в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения приблизительно от 0,5% до 50%. Фактические способы подготовки таких форм дозировки известны или
20 будут очевидны специалистам, например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Кроме того, описываемые здесь химические структурные элементы могут быть назначены совместно, и фармацевтические соединения могут включать другие
25 лекарственные средства, фармацевтические препараты, адьюванты и т.п. Подходящие дополнительные активные препараты включают, например: терапии, которые замедляют прогрессию сердечной недостаточности нейрогормональной стимуляцией сердца методом угнетения экспрессии и пытаются предотвращать кардиальную коррекцию (например, АСЕ ингибиторы или β -блокаторы); терапии, которые
30 улучшают кардиальную функцию, стимулируя сократительную способность сердца (например, положительные инотропные препараты такие, как β -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и терапии, которые снижают кардиальное конечно-диастолическое давление (например, мочегонные средства такие, как фуросемид). Другие подходящие дополнительные активные
35 препараты включают сосудорасширяющие средства, дигитоксин, противокоагулирующие средства, антагонисты минералокортикоидов, блокаторы рецептора ангиотензина, нитроглицерин, другие инотропы и любую другую терапию, используемую для лечения сердечной недостаточности.

40 В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения соединения принимают форму пилюли или таблетки, и таким образом соединение будет содержать, наряду с активным ингредиентом, растворитель, например лактозу, сахарозу, вторичный кислый фосфорнокислый кальций и т.п.; смазку, например
45 стеарат магния и т.п.; и связующий компонент, например крахмалит, арабийскую камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлозу, производные целлюлозы и т.п. В случае другой твердой формы дозировки порошок, *maque*, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительном масле или триглицериде) заключены в желатиновую капсулу.

50 Жидкие фармацевтически назначаемые соединения могут, например, быть приготовлены путем растворения, диспергирования и т.д., по крайней мере, одного химического структурного элемента и произвольных фармацевтических адьювантов в носителе (например, воде, соляном растворе, водный декстрозе, глицерине, гликолях,

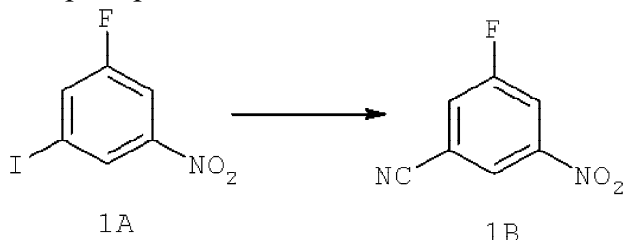
этиловом спирте и т.п.) с целью образования раствора или суспензии. Инъекции могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий, эмульсий, либо в твердых формах, которые могут быть растворены или суспендированы в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание химических структурных элементов в таких перентеральных соединениях во многом зависит от их специфической природы, а также от активности химических структурных элементов и потребностей субъекта. Однако применяется процентное содержание активного ингредиента в диапазоне от 0,01% до 10% в растворе, и это процентное содержание будет более высоким, если соединение является твердым веществом, которое будет впоследствии разбавлено до приведенного выше процентного содержания. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения соединение будет включать 0,2-2% активного препарата в растворе.

Фармацевтические соединения описываемых здесь химических структурных элементов могут также назначаться в дыхательный тракт в виде аэрозоли или раствора для небулайзера или в виде микротонкого порошка для вдыхания, одного или в комбинации с инертным носителем, например лактозой. В таком случае частицы фармацевтического соединения имеют диаметры меньше чем 50 мкм. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения меньше 10 мкм.

Вообще, для применения описываемых здесь химических структурных элементов в методе скрининга на связывание миозина миозин присоединяется к носителю и соединение по настоящему изобретению добавляется к пробе. В другом случае описываемые здесь химические структурные элементы могут присоединяться к носителю и добавленному миозину. Классы соединений, среди которых новые связывающие вещества, можно найти среди специфических антител, искусственных связывающих веществ, идентифицированных в ситах химических библиотек, аналогов пептида и т.д. Особый интерес представляет анализ скрининга кандидатов в препараты, которые имеют низкую токсичность для клеток человека. Для этой цели может использоваться широкая разновидность анализов, включая реакцию связывания белок-белок с мечением ин-витро, анализы сдвига электрофорезной подвижности, иммунологические анализы для связывания белка, функциональные анализы (анализы фосфорилирования и т.д.) и т.п., см., например, Патент США №6495337, включенный в данную работу в качестве ссылки.

Приведенные ниже примеры служат для более полного описания способа применения вышеописанного изобретения. Следует понимать, что эти примеры никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения, а скорее представлены для иллюстративных целей. Все включенные ссылки приводятся полностью.

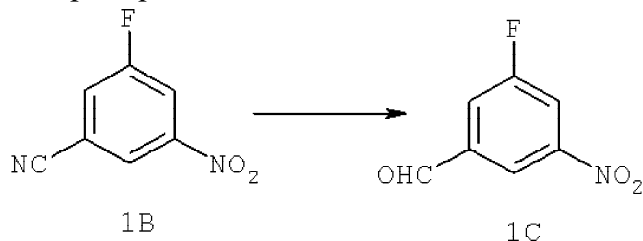
Пример 1 Этап 1



К раствору 1,0 экв. 1A в сухом DMF (0,37 М) добавлялся $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,92 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,058 экв.). Реакционная смесь очищалась азотом и нагревалась до 80°C в течение ночи. Затем дополнительно добавлялось 0,023 экв. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, и реакция

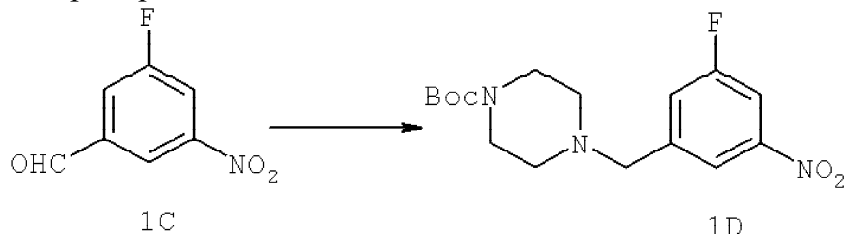
разогревалась еще 6 часов. Затем реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры, разбавлялась 15 объемами EtOAc (на основе 1А), и органический слой 3
 5 раза промывался водой и один раз соляным раствором. Органический слой сушился на сульфате натрия, фильтровался и подвергался концентрации. После очистки с
 помощью хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 10% соединения Et₂O/гексан был получен 1В в виде твердого вещества (90%).

Пример 1 Этап 2



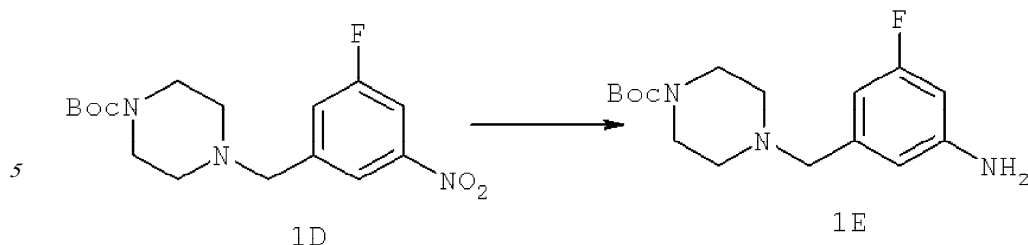
К раствору 1,0 экв. 1В в сухом Et₂O (0,06 М) при температуре 0°C шприцом по
 каплям добавлялся раствор диизобутилалюмогидрида лития (1,1 экв. 1,0 М в
 гексанах). Получаемый раствор в течение ночи выдерживался при температуре 0°C.
 20 Реакционная смесь добавлялась к смеси льда и ледяной уксусной кислоты. Затем
 реакционная смесь разбавлялась этилацетатом, и водный слой экстрагировался
 этилацетатом еще два раза. Связанные органические слои промывались два раза
 насыщенным раствором кислого углекислого натрия и один раз соляным раствором.
 25 Затем органические слои сушились на сульфате натрия, фильтровались и подвергались
 концентрации в вакууме. После очистки на силикагеле с использованием в качестве
 элюента 10% соединения EtOAc/гексаны было получено твердое вещество желтого
 цвета (100%), которое представляло смесь 1С:1В в пропорции 80:20.

Пример 1 Этап 3



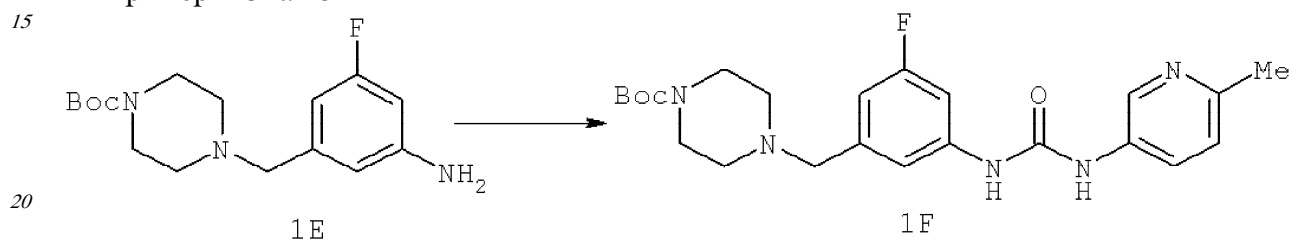
К охлажденной (0°C) суспензии смеси 1С:1В (80:20, 1,0 экв.) и бок-пиперазина
 (приблизительно 2 экв.) в смеси HOAc и DCM (4,8 М бок-пиперазина в HOAc/DCM при
 отношении объемных частей 1:1,4 добавлялся триацетоксиборогидрид натрия в виде
 40 твердого вещества в течение приблизительно 5 минут. Реакция разогревалась до
 комнатной температуры при перемешивании в течение двух часов. Реакционная смесь
 резко охлаждалась насыщенным раствором кислого углекислого натрия и
 разбавлялась этилацетатом. Слои разделялись, и водный слой промывался три раза
 45 этилацетатом. Органические слои объединялись и промывались соляным раствором,
 высушивались на сульфате натрия и подвергались концентрации в вакууме. После
 очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием в качестве
 элюента 50%-ного соединения этилацетат/гексаны было получено соединение 1D
 (67,7%) в виде желтого масла.

Пример 1 Этап 4



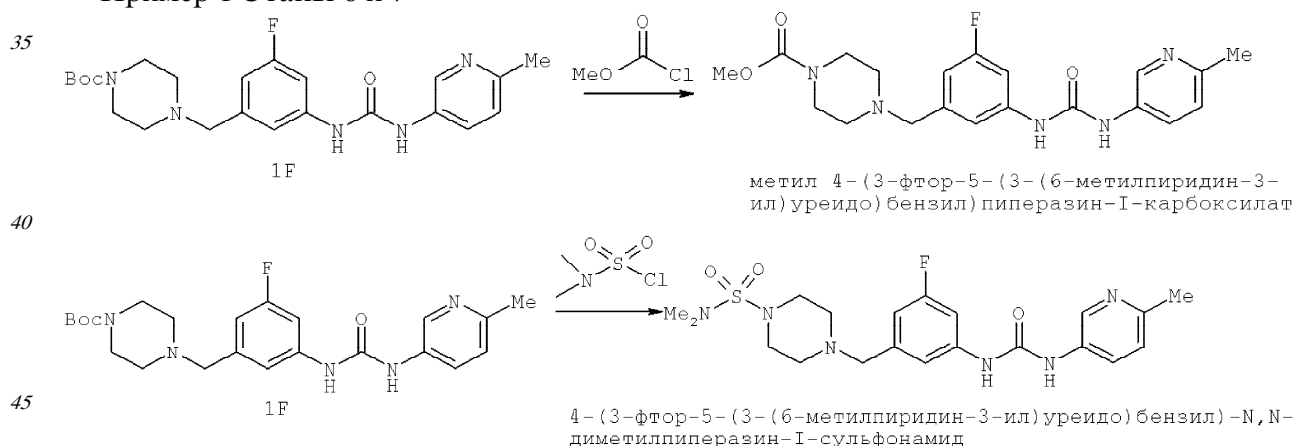
10 Смесь из 1,0 экв. 1D и каталитического количества 10% Pd/C (приблизительно 10% по массе) в MeOH (приблизительно 0,6 М 1D в MeOH) перемешивалась в среде водорода при давлении 50 фунтов на кв. дюйм в течение 45 мин. После замены H₂ на N₂ реакционная смесь фильтровалась через кремнезем и кремнезем промывался MeOH. При концентрировании MeOH выделялось соединение 1E.

15 Пример 1 Этап 5



25 К раствору анилина 1E (1,0 экв.) в сухом DCM (приблизительно 0,1 М 1E в DCM) при комнатной температуре в атмосфере N₂ шприцом добавлялся 2-метил-5-изоцианатопиридин (небольшой избыток, приблизительно 1,2 экв.). Смесь перемешивалась в течение 1 часа. К реакционной смеси добавлялись последовательно насыщенный водный раствор кислого углекислого натрия и этилацетат. Слои разделялись, и органический слой промывался два раза насыщенным раствором NaHCO₂ и один раз соляным раствором. Органический слой сушился на сульфате натрия, фильтровался и подвергался концентрации в вакууме. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента соединения 5% метанол/DCM было получено соединение 1F.

30 Пример 1 Этапы 6 и 7



50 К раствору 1,0 экв. 1F в CH₂Cl₂ (приблизительно 0,14 М 1F в DCM) добавлялось приблизительно 200 экв. трифторуксусной кислоты (ТФК). Реакционная смесь перемешивалась в течение 30 мин и подвергалась концентрации. Получаемый остаток растворяли в EtOAc (объем которой приблизительно в 1,6 раза превышал объем реакционной смеси) и промывали последовательно 3N NaOH (2 раза) и соляным раствором. Органический слой сушился (NaSO₄) и подвергался концентрации с

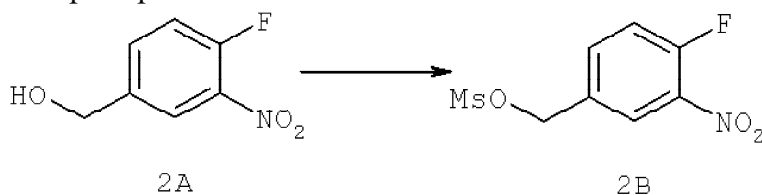
получением требуемого свободного основания, которое использовалось без дальнейшей очистки.

К раствору свободного основания, описанного выше (1,0 экв.), и DIPEA (1,2 экв.) в сухом ТГФ (приблизительно 0,2 М свободного основания в ТГФ) шприцом добавлялся метиловый эфир хлоругольной кислоты (1,1 экв.) и получаемая смесь перемешивалась в течение 1 ч. К смеси добавлялся водный раствор кислого углекислого натрия, а затем этилацетат. Органический слой отделяли и промывали два

раза водным раствором кислого углекислого натрия и один раз соляным раствором. Связанные водные слои экстрагировались один раз этилацетатом. Связанные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и подвергали концентрации в вакууме. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 5% MeOH/DCM получали метил 4-(3-фтор-5-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)-пиперазин-1-карбоксилат. MS 402 (M+H).

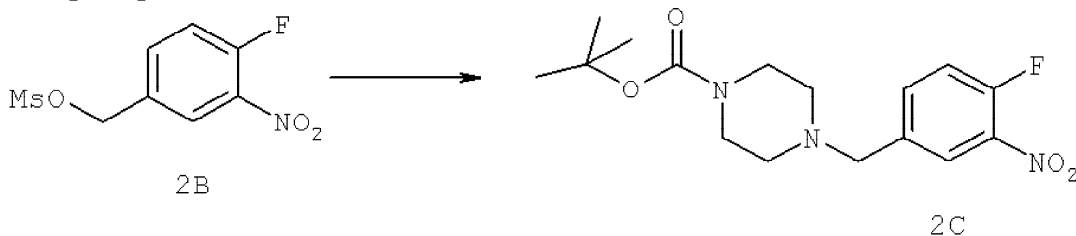
К раствору свободного основания, описанного выше (1,0 экв.), и DIPEA (1,2 экв.), в сухом ТГФ (приблизительно 0,2 М свободного основания в ТГФ) шприцом добавлялся диметилсульфамойл хлорид (1,1 экв.). Реакция продолжалась несколько часов. Смесь резко охлаждалась водным раствором кислого углекислого натрия, разбавлялась этилацетатом и промывалась два раза бикарбонатом и один раз соляным раствором. Связанные водные слои один раз экстрагировались этилацетатом, а связанные органические слои сушились на сульфате натрия, фильтровались и подвергались концентрации в вакууме. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента соединения 5% MeOH/DCM получали 4-(3-фтор-5-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)-N,N-диметилпиперазин-1-сульфонамид. MS 451 (M+H).

Пример 2 Этап 1



К 1,0 экв. (4-фтор-3-нитро-фенил)-метанола (2A) в ТГФ (приблизительно 1 М 2A в ТГФ) и (приблизительно 1,1 экв.) пиридина добавлялось приблизительно 1,1 экв. метансульфонилхлорида. Смесь перемешивалась в течение ночи при комнатной температуре и затем подвергалась концентрации. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента соединения 10%-50% EtOAc/гексаны с получением сложного эфира 4-фтор-3-нитро-бензила метансульфоновой кислоты (2B) (57%).

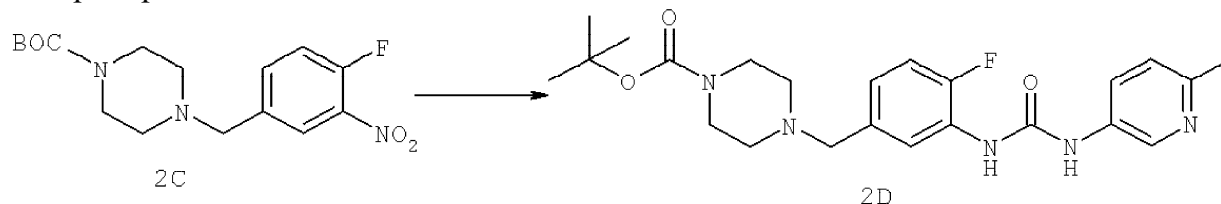
Пример 2 Этап 2



К 1,0 экв. 4-фтор-3-нитро-бензилового эфира метансульфоновой кислоты (2B) в DMF (приблизительно 0,6 М 2B в DMF) добавлялось приблизительно 1,05 экв. TEA и приблизительно 1,0 экв. t-бутилпиперазин-1-карбоксилата. Смесь перемешивалась в

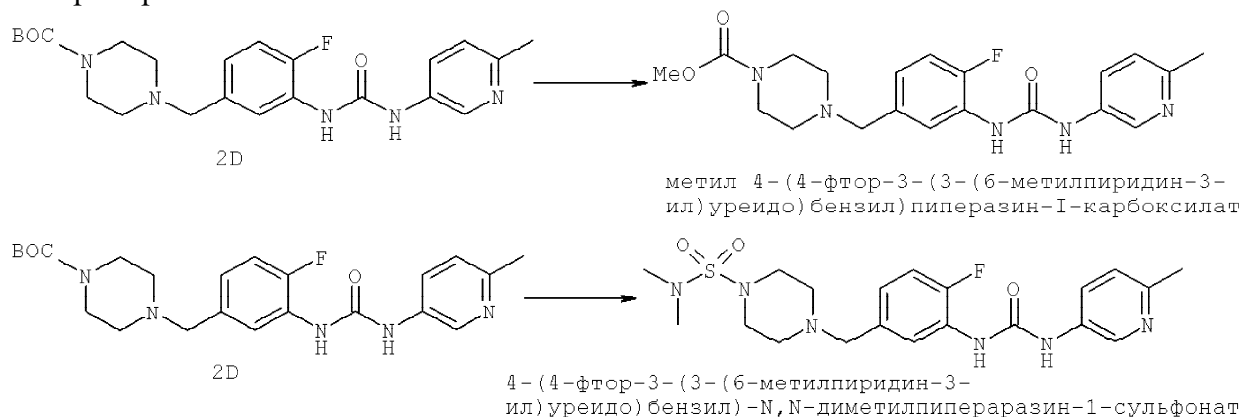
течение 30 минут при комнатной температуре, разбавлялась EtOAc, промывалась раствором NH_4Cl , высушивалась (Na_2SO_4) и выпаривалась. После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюата 50% EtOAc/гексаны

Пример 2 Этап 3



Сложный эфир трет-бутила 4-(4-фтор-3-нитро-бензил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2C, 1,0 экв.) в метаноле (приблизительно 0,2 М 2C в MeOH) обрабатывался каталитическим $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в атмосфере водорода под давлением 60 фунтов на кв. дюйм в течение ночи. Смесь фильтровалась через кремнезем и концентрировалась до консистенции масла. Это масло растворяли в ТГФ и обрабатывали приблизительно 1,05 экв. 6-метилпиридин-3-изоцианата. После перемешивания при температуре 50°C в течение 30 минут смесь подвергалась концентрации. Остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой с получением трет-бутилового эфира 4-{4-фтор-3-[3-(6-метил-пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2D).

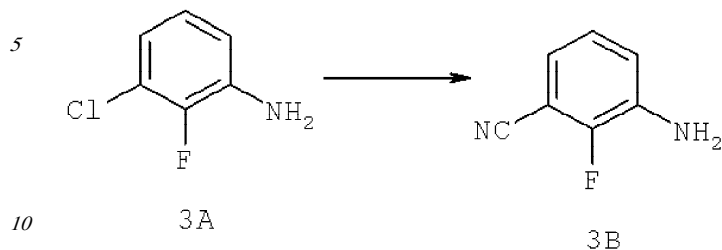
Пример 2 Этапы 4 и 5



К 1,0 экв. трет-бутилового эфира 4-{4-фтор-3-[3-(6-метил-пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2D) в MeOH (приблизительно 0,1 М 2D в MeOH) добавлялось 2 объема HCl в диоксане (4N) и реакционная смесь перемешивалась при температуре 50°C в течение 15 минут и выпаривалась до твердого остатка. Твердый остаток объединялся с DCM и обрабатывался приблизительно 5 экв. ТЕА, получаемый состав реакционной смеси А разбивался на 3 равные части. Одна часть реакционной смеси обрабатывалась 1,2 экв. метилового хлорида карбонила и перемешивалась в течение ночи. Получаемая смесь подвергалась концентрации и очищалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой с получением сложного метилового эфира 4-{4-фтор-3-[3-(6-метил-пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-карбоксимидной кислоты. MS 402 (M+N). Вторая часть реакционной смеси обрабатывалась 1,2 экв. диметилсульфамидохлорида и перемешивалась в течение ночи. Получаемая смесь подвергалась концентрации и очищалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой с получением диметиламида 4-{4-фтор-3-[3-(6-

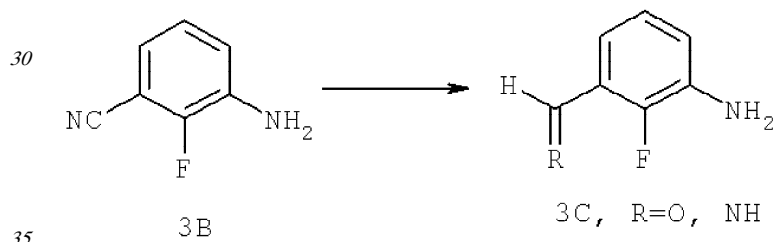
метил-пиридин-3-ил)-уреидо]-бензил}-пиперазин-1-сульфоновой кислоты. MS 451 (M+H).

Пример 3 Этап 1



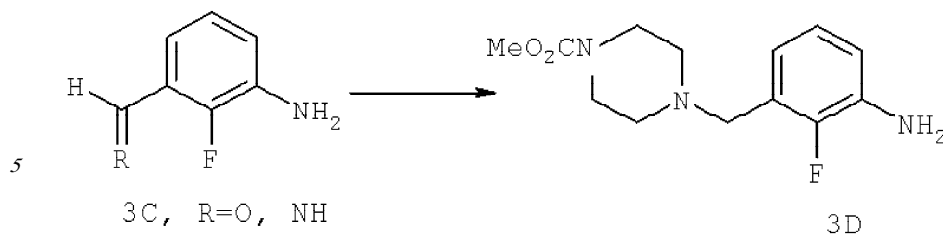
В емкость с круглым дном наливали 1 экв. 3-хлор-2-фтороанилина (3A), 1-метил-2-пирролидинон (приблизительно 1,5 М 3A в NMP), 2,2 экв. цианистого натрия и 1,35 экв. бромиды никеля (II) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Концентрация снижалась вдвое введением дополнительного NMP в атмосфере N₂, и раствор медленно нагревали до 200±5°C и перемешивали в течение 4 дней в атмосфере N₂. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. Реакционная смесь разбавлялась 30 объемами метил-трет-бутилового эфира и фильтровалась через целит. Затем слой целита промывался 10 объемами метил-трет-бутилового эфира. Органические соединения промывались 40 объемами соляного раствора, 2×40 объемами воды и 40 объемами соляного раствора. Связанные органические соединения сушили над сульфатом натрия и подвергали концентрации с получением твердого вещества коричневого цвета, которое сушилось в вакууме (~30 ртутного столба) при температуре 40°C в течение 8 часов с получением соединения по Формуле 3B (выход 71%).

Пример 3 Этап 2



Раствор 3B в дихлорметане (приблизительно 1,5 М 3B в DCM) при комнатной температуре в атмосфере азота охлаждался до ~0°C, и 2,0 экв. 1М диизобутиллауомогидрида лития (DH3AL-H) в DCM добавлялось по каплям в течение ~3,5 ч с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ≤0°C. После введения DH3AL-H реакционная смесь по каплям с энергичным перемешиванием добавлялась к 40 объемам охлажденного раствора (~0°C) 15%-ной сегнетовой соли и 10 объемам DCM с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ниже 10°C. Емкость ополаскивалась 10 объемами DCM, и раствору давали нагреться до комнатной температуре при перемешивании в течение 4 часов. Слои разделялись и водные слои рекстрагировались 20 объемами DCM. Связанные органические слои промывались в 20 объемах воды. Органический слой сушился на сульфате натрия и подвергался концентрации с получением коричневой пены, которая сушилась в вакууме (~30 ртутного столба) при комнатной температуре с получением 3C (выход 92%).

Пример 3 Этап 3



Этапы 3A/B

10 Раствор 1 экв. 3C - тетрагидрофурана (приблизительно 1,4 М 3C в ТГФ) и 1,05 экв. метилпиперазин-1-карбоксилата перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. К реакционной смеси добавлялся 1,5 экв. триацетоксиборогидрида натрия частями в течение ~40 мин с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ниже 45°C. Реакционная смесь перемешивалась в течение ночи при комнатной

15 температуре. К реакционной смеси по каплям добавлялось 5 объемов воды в течение 1 часа с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ниже 30°C. Затем добывлялся этилацетат (EtOAc, 5 объемов), и слои разделялись. Водные слои реэкстрагировались 5 объемами EtOAc. Связанные органические слои промывались насыщенным раствором кислого углекислого натрия, и твердый кислый углекислый натрий добавлялся, чтобы довести pH до 8 (с помощью индикаторной бумаги pHydriion paper). Слои разделялись, и органический слой промывался 5 объемами соляного

20 раствора. Органический слой сушился на сульфате натрия, и на этапе сушки добавлялся активированный уголь. Органические соединения фильтровались через целит, и слой целита промывался 4 раза EtOAc. Органические соединения подвергались концентрации и сушились в течение ночи на роторном испарителе (rotavap) (~30 ртутного столба, при комнатной температуре) с получением маслообразного продукта янтарно-коричневого цвета.

Этап 3C

30 Все расчеты основаны на количестве 3C (R=0).

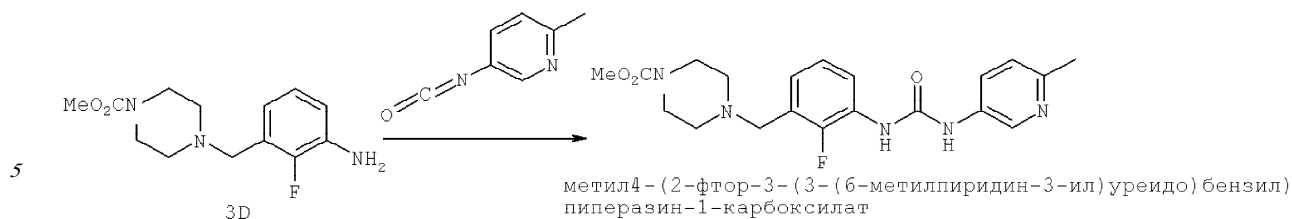
К 3 объемам метанола (на основе 3C, R=0) в атмосфере N₂ над ванной изо льда/соляного раствора/аcetона добавлялось 3 экв. хлорида ацетила по каплям в течение 3 часов с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ниже 0°C. Затем раствор перемешивался в течение еще 1 часа при температуре ниже 0°C.

35 Раствор 1,0 экв. неочищенного соединения 3D (с этапов 3A/3B, описанных выше) в MeOH (приблизительно 3,6 М на основе 3C, R=0) добавлялся по каплям в течение 30 минут с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции ниже 15°C. Реакции позволяли разогреться до комнатной температуры в течение ночи. Твердые вещества фильтровались на следующий день и промывались 2×0,5 объемами MeOH, 5 объемами 1:1 (метил-трет-бутиловый эфир):MeOH и 5 объемами метил-трет-бутилового эфира.

40 Затем твердые вещества вносились в 5 объемов EtOAc и по необходимости добавлялся насыщенный раствор кислого углекислого натрия и твердый кислый углекислый натрий, чтобы довести pH водного слоя до 8 (с помощью индикаторной бумаги pHydriion paper). Слои разделялись, и водный слой экстрагировался 5 объемами EtOAc. Связанные органические слои промывались 5 объемами соляного раствора, высушивались на сульфате натрия и подвергались концентрации с

50 получением светлого оранжевого твердого вещества, которое сушилось в вакууме (~30 ртутного столба) при температуре ~40°C с получением соединения 3D (50% выход).

Пример 3 Этап 4

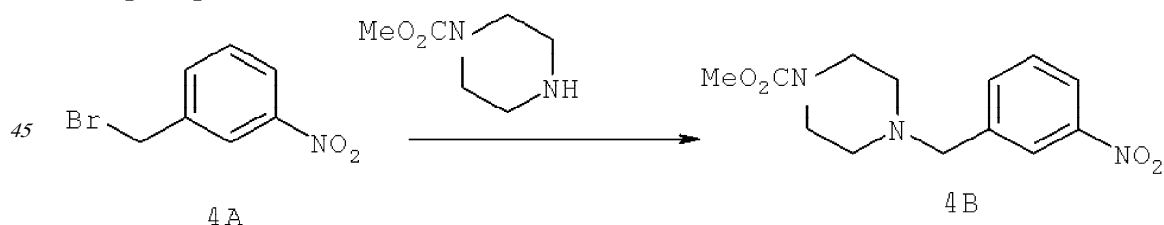


К раствору 3D в ацетоне (приблизительно 2,7 М 3D в ацетоне) по каплям добавляли 1,0 экв. 5-изоцианато-2-метилпиридина в течение 9 мин. При добавлении образовывался объемистый осадок, и реакция перемешивалась в течение одного часа. Реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов и охлаждалась до комнатной температуры в течение 2,5 часов. Затем реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 1 часа и охлаждалась до комнатной температуры в течение ночи. Реакционная смесь фильтровалась и промывалась 1 объемом ацетона, затем три раза 2 объемами этилацетата. Твердые вещества сушились в вакууме (~30 ртутного столба) при температуре 60°C в течение ночи с получением белого порошка (выход 86%) метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Материал обрабатывался повторно следующим образом.

Метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, описанный выше, растворяли в ацетоне (приблизительно 0,2 М) в атмосфере N₂. Затем реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 2,5 часов и охлаждалась до комнатной температуры в течение ночи. Реакционная смесь фильтровалась и промывалась 1 объемом ацетона, затем три раза 2 объемами этилацетата. Твердые вещества сушились в вакууме (~30 ртутного столба) при температуре 60°C в течение ночи с получением метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого порошка (выход 79%). Материал обрабатывался повторно следующим образом.

Метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, описанный выше, растворяли в ацетоне (приблизительно 0,2 М) в атмосфере N₂. Затем реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником и охлаждалась до комнатной температуры в течение ночи. Реакционная смесь фильтровалась и промывалась 1 объемом ацетона, затем еще три раза 2 объемами этилацетата. Твердые вещества сушились в вакууме (~30 ртутного столба) при температуре 60°C в течение ночи с получением метил 4-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого порошка (выход 73%). MS 402 (M+H).

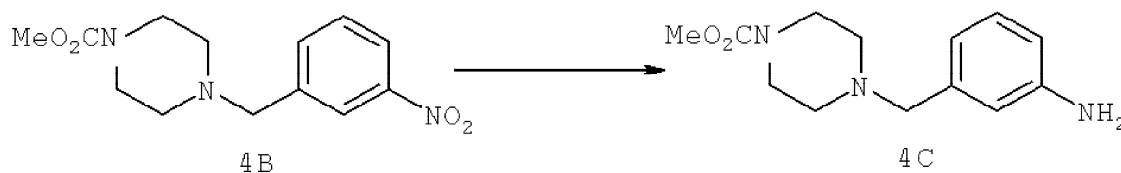
Пример 4 Этап 1



Емкость с круглым дном с 3 горлышками продувалась азотом в течение, по крайней мере, десяти минут. Емкость заполнялась 1,0 экв. 4A, CH₂Cl₂ (приблизительно 1,2 М 4A в DCM) и приблизительно 1,1 экв. DIPEA. Затем емкость охлаждалась до температуры 10±5°C. Во время охлаждения емкости 1,2 экв. метилпиперазин-1-карбоксилата вводили в CH₂Cl₂ (приблизительно 5,3 М). Материал

не переходил в раствор, поэтому добавляли 0,05 экв. DIPEA в DCM (приблизительно 0,3 М). Материал не переходил в раствор, и затем по каплям добавлялась суспензия в течение 50 минут с поддержанием температуры внутримолекулярной реакции $\leq 30^{\circ}\text{C}$. Охлаждающая ванна удалялась и реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником. Реакционная смесь выдерживалась с обратным холодильником в течение 19 часов. Добавлялось еще 0,05 экв. метилпиперазин-1-карбоксилата, и реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником еще в течение 2,5 часов. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры и промывалась 5 объемами воды. Водный слой экстрагировался 5 объемами CH_2Cl_2 . Связанные органические слои промывались 5 объемами 10% состава AcOH /вода. Затем органический слой промывали 5 объемами насыщенного раствора кислого углекислого натрия и 5 объемами соляного раствора. Органический слой сушился на сульфате натрия, фильтровался и подвергался концентрации через роторный испаритель (rotavap) при температуре $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$ до остатка. Метил-трет-бутиловый эфир загружался в роторный испаритель (rotavap) при температуре $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, и емкость вращалась до растворения. Гексан загружали в емкость и раствор перемешивали в течение 2,5 часов при температуре $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Твердые вещества фильтровались и промывались гексанами. Твердые вещества сушились при температуре $\leq 40^{\circ}\text{C}$ при максимально глубоком вакууме, пока не была получена постоянная масса (~22 часа) с получением 4 В в виде светло-желтого твердого вещества (выход 66%).

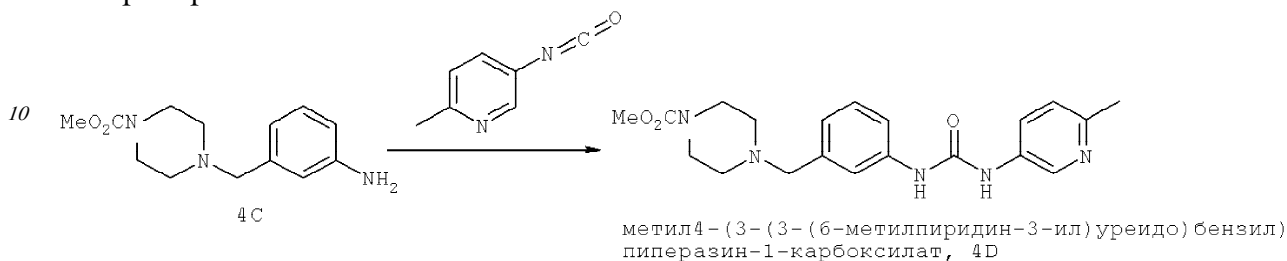
Пример 4 Этап 2



Реактор высокого давления загружался суспензией соединения 4В в 8 объемах ТГФ (относительно Рт/С), при этом в состав соединения 4В входило 25% (мас.) Рт/С, затем загружали суспензию 1,5 экв. K_2CO_3 в ТГФ (приблизительно 0,67 М), а затем раствор 1,0 экв. 4 В в ТГФ (приблизительно 0,47 М). Температура кожуха реактора была установлена на 10°C, и в реактор подавался водород под давлением 50 фунтов на кв. дюйм, при этом поддерживалась температура внутримолекулярной реакции $\leq 30^\circ C$. Реакционная смесь перемешивалась в течение 9 часов 45 минут, затем снова перемешивалась еще в течение 3,5 часов. Реакционная смесь фильтровалась. Реакционная емкость и фильтры промывались 9 объемами MeOH (относительно 4 В) затем происходило концентрирование через роторный испаритель (rotavap) при температуре $\leq 50^\circ C$. Остаток растворяли в 4 объемах EtOAc и промывали 4 объемами воды. Водный слой рекстрагировался 4 объемами EtOAc. Связанные органические соединения промывались 4 объемами соляного раствора, высушивались на сульфате натрия, который фильтровался и подвергался концентрации через роторный испаритель (rotavap) при температуре $\leq 50^\circ C$ с получением остатка. Как только растворитель прекращал выходить из роторного испарителя (rotavap), загружался остаток в 2 объемах метил-трет-бутилового эфира, и этот раствор концентрировался через роторный испаритель (rotavap) при температуре $\leq 50^\circ C$ с получением остатка. Как только растворитель прекращал выходить из роторного испарителя (rotavap), материал выдерживался в роторном испарителе (rotovap) под максимально глубоким вакуумом в течение 15 часов. Затем загружался метил-трет-бутиловый эфир (2

объема), чтобы растереть в порошок материал, и емкость вращалась в течение 2 часов. Твердые вещества фильтровались и промывались 0,5 объемами метил-трет-бутилового эфира. Твердые вещества сушились при температуре $\leq 50^\circ\text{C}$ под максимально глубоким вакуумом, пока не получали постоянной массы (~22 часа) с

Пример 4 Этап 3

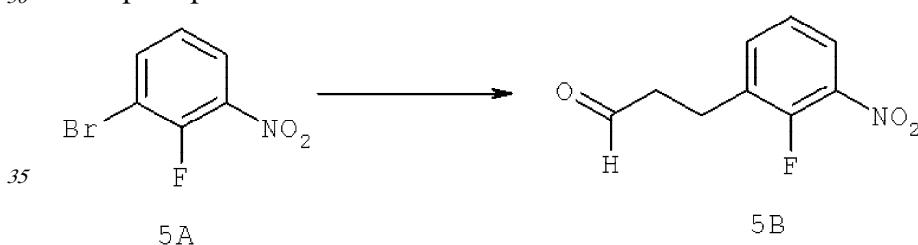


15 Емкость с круглым дном с 3 горлышками продувалась азотом в течение, по крайней мере, десяти минут. Затем емкость загружалась 1,0 экв. соединения 4C в ацетоне (приблизительно 0,56 M). Емкость нагревалась до температуры 27°C с целью образования раствора. Около 1 экв. 5-изоцианато-2-пиридина добавляли по каплям в течение 68 минут, контролируя скорость введения, чтобы поддерживать внутреннюю

20 температуру $\leq 45^\circ\text{C}$. После этого введения температура реакционной смеси поддерживалась $\leq 45^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 5 часов. Затем реакционная смесь нагревалась постепенно с обратным холодильником в течение 35 минут, затем снова охлаждалась до комнатной температуры в течение ночи (15 часов). Твердые вещества

25 фильтровались и промывались 0,45 объемами ацетона и 1,7 объемами EtOAc. Твердые вещества сушились в вакуумном сушильном шкафу при температуре $\leq 50^\circ\text{C}$ с получением соединения 4D: метил 4-(3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (выход 89%). MS 284 (M+H).

Пример 5 Этап 1

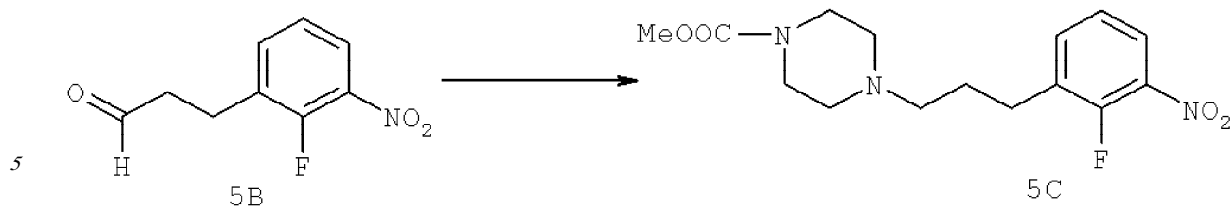


К смеси 1,0 экв. 2-фтор-3-бром-нитробензола (5A), 1,0 экв. тетрабутиламмонийхлорида, 1,5 экв. NaHCO_3 , и 2,0 экв. аллилового спирта в DMF (около 1M аллилового спирта в DMF) в атмосфере N_2 добавлялось 0,4 экв. PdCl_2 . Реакционная смесь нагревалась до температуры 60°C и перемешивалась в атмосфере N_2 в течение 16 час. Температура поднималась до 70°C , и реакционная смесь перемешивалась в течение еще 4 часов. Кроме того, вводился 1 экв. аллилового спирта

45 и 0,1 экв. PdCl_2 , и реакционная смесь перемешивалась в атмосфере N_2 в течение 6 часов. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры и разбавлялась EtOAc. Смесь последовательно промывалась водой, 1N HCl и соляным раствором. Органический слой сушился и подвергался концентрации до получения остатка. После очистки на силикагеле с использованием в качестве градиентного

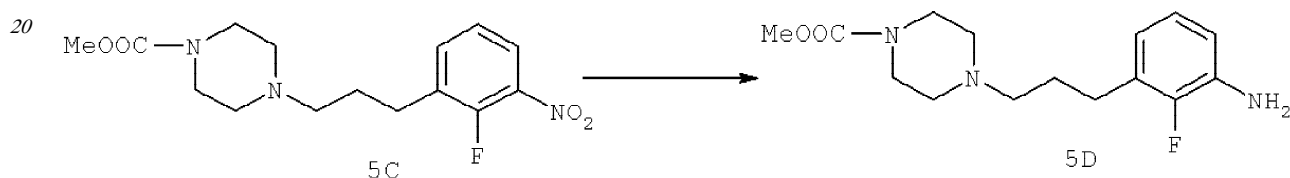
50 элюента 10% EtOAc/гексан - 60% EtOAc/гексан получали соединение 5B.

Пример 5 Этап 2



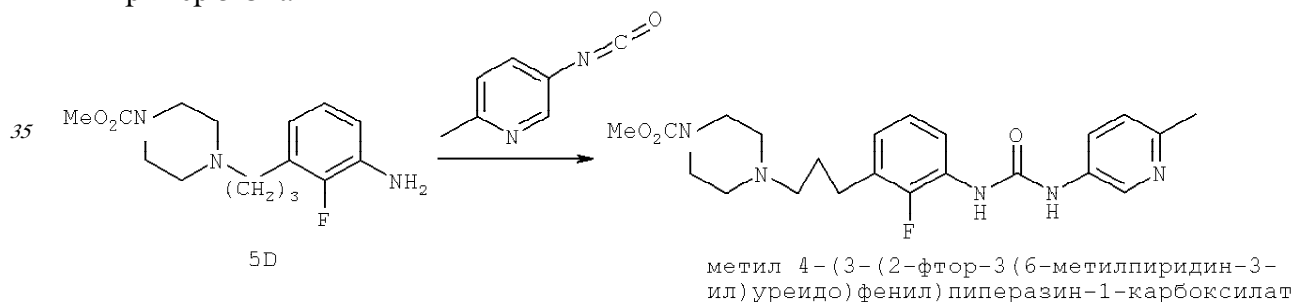
К раствору 1,0 экв. соединения 5B в CH_2Cl_2 (приблизительно 0,04 М) в атмосфере N_2 добавлялось 1,3 экв. соли метилпиперазин-1-карбоксилата и HCl , затем 1,2 экв. триацетоксиборогидрида натрия. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи. Кроме того, к реакционной смеси добавлялось 0,5 экв. соли метила пиперазин-1-карбоксилата и HCl , затем 2 экв. триацетоксиборогидрида натрия, и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционная смесь разбавлялась CH_2Cl_2 и промывалась последовательно водой и соляным раствором. Органический слой сушился и подвергался концентрации до получения остатка. После очистки на силикагеле с использованием в качестве элюента 2:1 EtOAc /гексан получали соединение 5C.

Пример 5 Этап 3



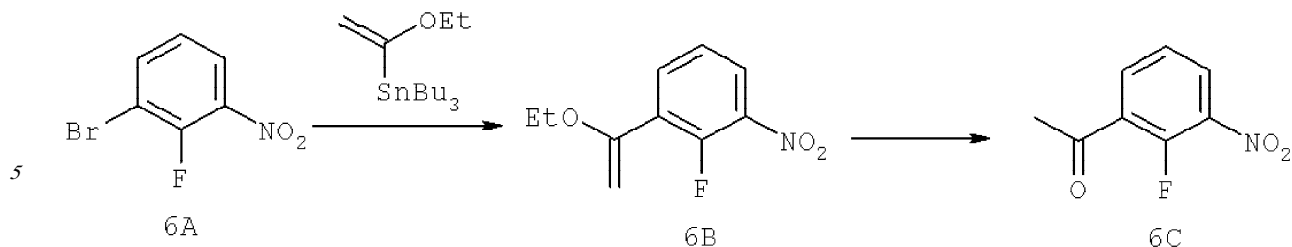
25 Смесь из 1 экв. соединения 5C и 50 экв. (мас.) 10% Pd/C в MeOH (0,06 М соединения 5C в MeOH) перемешивалась в атмосфере H_2 под давлением 30 фунтов на кв. дюйм в течение 2 часов. После замены атмосферы из H_2 на атмосферу из N_2 реакционная смесь фильтровалась через кремнезем, и кремнезем промывался MeOH . При 30 концентрировании MeOH выделялось соединение 5D почти пропорционально.

Пример 5 Этап 4



40 К раствору 1 экв. соединения 5D в CH_2Cl_2 (приблизительно 0,1 М) в атмосфере N_2 при комнатной температуре добавляли 1 экв. 5-изоцианато-2-пиридина и получаемая смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционная смесь разбавлялась CH_2Cl_2 и промывалась последовательно водой и соляным 45 раствором. Органический слой сушился и подвергался концентрации до получения остатка. После очистки препаративной фазой HPLC (колонка C-18) с использованием в качестве градиентного элюента 10% CH_3CN /вода до 100% CH_3CN получали метил 4-(3-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)фенил)пропил)пиперазин-1- 50 карбоксилат. MS 430 (M+H).

Пример 6 Этапы 1 и 2



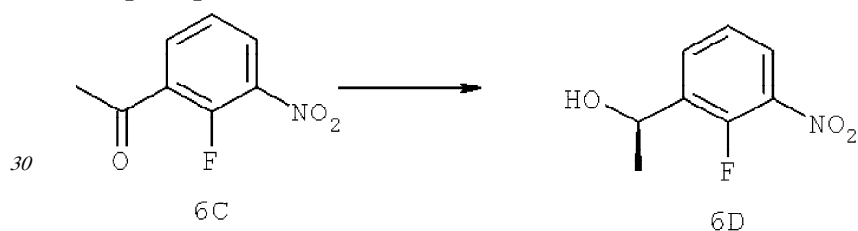
10 Соединение $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 экв.) добавлялось к смеси, состоящей из 1,0 экв. соединения 6А, 1,0 экв. соединения трибутил (1-этоксивинил)-олово в диоксане (приблизительно 0,4 М) в атмосфере N_2 . Смесь нагревалась до температуры 95°C в течение 4 часов в атмосфере N_2 . Смесь из раствора 1:1 (об./об. EtOAc/(1М KF) добавлялась к реакционной смеси, и данная смесь перемешивалась в течение 1 часа. Осадок фильтровался. Органический слой сушился и подвергался концентрации с

15 получением соединения 6В, которое использовалось без дальнейшей очистки.

К смеси соединения 6 В в ТГФ (0,8 М относительно соединения 6А) добавлялось приблизительно 2,3 объема 2N HCl и данная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1 час. К реакционной смеси добавлялся насыщенный

20 раствор NaHCO_3 . Реакционная смесь подвергалась концентрации с целью удаления ТГФ, и к получаемой смеси добавлялся объем эфира, который приблизительно в 3 раза превосходил объем реакционной смеси. Органический слой сушился и подвергался концентрации до получения остатка. Остаток очищали на силикагеле с целью получения соединения 6С (на 2-х этапах 87%).

25 Пример 6 Этап 3



К смеси, состоящей из 0,1-0,15 экв. соединения (S)-1-метил-3,3-дифенил-гексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборол в толуоле (1-1,5 М) и толуола (объем

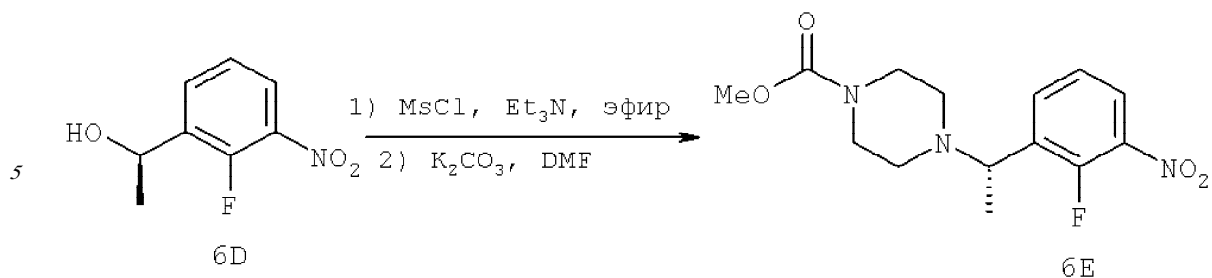
35 приблизительно в 10 раз больше объема оксазаборол в толуоле), в атмосфере N_2 при температуре 20°C добавляли 1,05 экв. $\text{Et}_2\text{NPh-BH}_3$. К этой реакционной смеси добавлялся по каплям 1,0 экв. соединения 6С в толуоле (приблизительно 0,4 М) в течение 1,5 часа. Затем реакционная смесь перемешивалась в течение еще 1 часа при

40 комнатной температуре. К реакционной смеси добавлялось приблизительно 1,9 объема MeOH, а затем примерно до 3,4 объема 1N HCl. Смесь перемешивалась в течение 20 минут. К реакционной смеси добавлялось приблизительно 7,8 объема эфира и приблизительно 7,8 объема соляного раствора. Органический слой отделяли, сушили и подвергали концентрации до получения остатка. Остаток очищали хроматографией

45 на силикагеле с получением соединения 6D (79%).

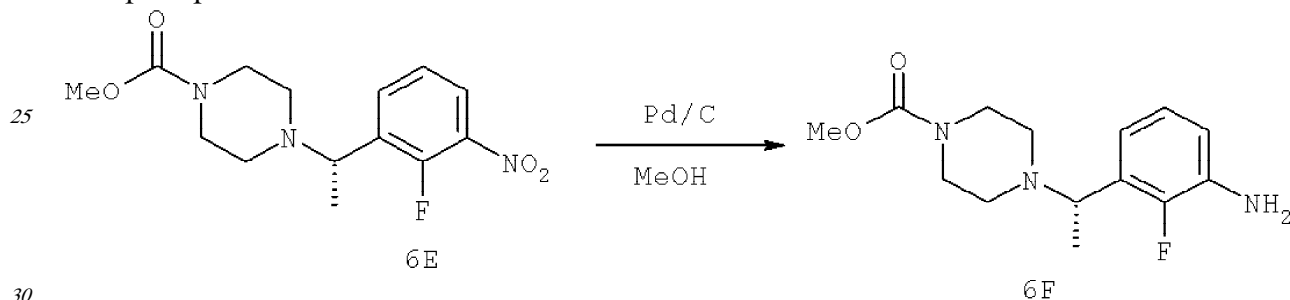
Пример 6 Этап 4

50



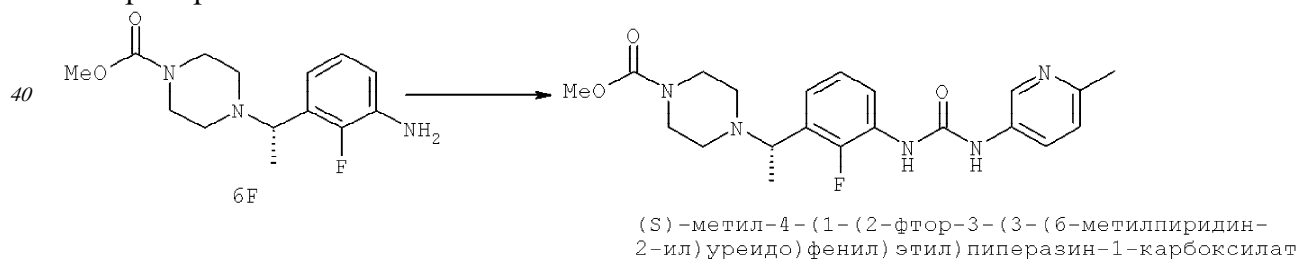
10 К 1,0 экв. соединения 6D в эфире (приблизительно 0,55 М) и 1,2 экв. Et₃N по каплям при температуре 0°C добавляли приблизительно 1,1 экв. метансульфонилхлорида. Смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционная смесь фильтровалась и концентрировалась до получения остатка. Остаток растворяли приблизительно в 5,9 объемов DMF и добавляли 1,2 экв. соли метилпиперазин-1-карбоксилата и HCl и 4 экв. K₂CO₃. Реакционная смесь нагревалась до температуры 15 50°C в течение 16 часов. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры и добавлялось приблизительно 29 объемов EtOAc и 29 объемов насыщенного раствора NH₄Cl. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Получаемый остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 20 соединения 6E.

Пример 6 Этап 5



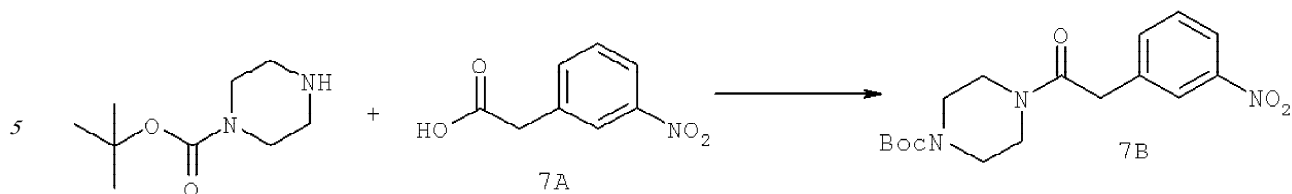
Смесь из 1 экв. соединения 6E и 10 экв. (мас.) 10% Pd/C в MeOH перемешивалась в атмосфере H₂ под давлением 45 фунтов на кв. дюйм в течение 0,5 час. После замены атмосферы H₂ на атмосферу N₂ реакционная смесь фильтровалась через кремнезем и 35 кремнезем промывался MeOH. При концентрировании MeOH выделялось соединение 6F.

Пример 6 Этап 6



К раствору 1,0 экв. соединения 6F в CH₂Cl₂ (приблизительно 0,3 М) в атмосфере N₂ при комнатной температуре добавляли 1,0 экв. 5-изоцианато-2-метилпиридина и получаемую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 час. Реакционная смесь подвергалась концентрации до получения остатка. Остаток 50 очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (колонка C-18) с получением (S)-метил-4-(1-(2-фтор-3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. MS 416 (M+H).

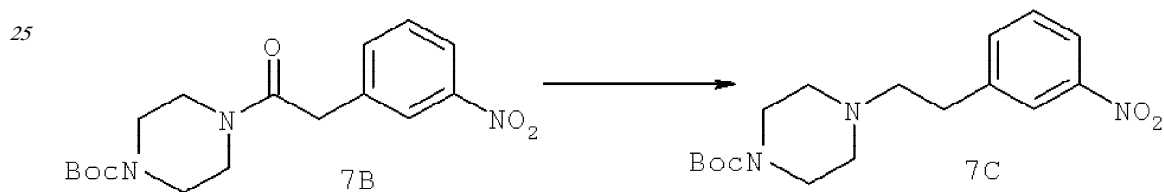
Пример 7 Этап 1



10 трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат

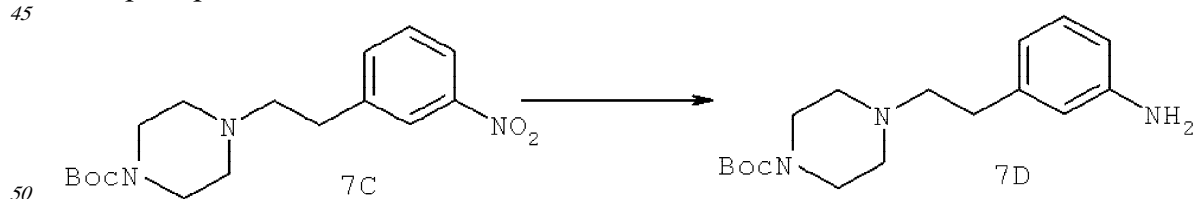
После сушки в печи в емкость с круглым дном загружали трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,1 экв.), 3-нитрофенилуксусную кислоту (7A, 1,0 экв.), EDC (1,2 экв.) и НОВТ (1,2 экв.). Емкость продували азотом и шприцом добавляли N,N-
 15 диметилформаимид (приблизительно 0,5 М соединения 7A в DMF) и триэтиламин (2,0 экв.). Получаемая реакционная смесь перемешивалась в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционная смесь разбавлялась EtOAc, и промывалась 4 раза H₂O, два раза водным раствором 1N KHSO₄, один раз насыщенным раствором NaHCO₃ и один раз соляным раствором. Органический слой сушился на Na₂SO₄,
 20 фильтровался и подвергался концентрации в вакууме. Трет-бутил 4-(2-(3-нитрофенил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (7 B) выделяли в виде твердого вещества (80%) и использовали без дальнейшей очистки.

Пример 7 Этап 2



30 К раствору трет-бутил 4-(2-(3-нитрофенил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (7B, 1,0 экв.) в ТГФ (приблизительно 0,5 М соединения 7B в ТГФ)) шприцом добавляли раствор борана в ТГФ (2,0 экв.). Получаемую реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на
 35 ледяной/водяной бане и медленно вливали 10%-ный водный раствор HOAc. Смесь подвергалась концентрации в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc. Органический слой был разделен водой, и водный слой ошелачивали (pH ~9) путем добавления 50% NaOH. Затем органический слой промывали два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ и один раз соляным раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получаемый трет-бутил 4-(3-нитрофенэтил)пиперазин-1-карбоксилат (7C, 63%) использовали без дальнейшей
 40 очистки.

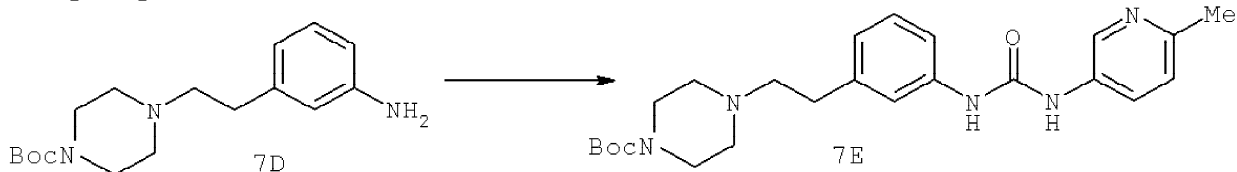
Пример 7 Этап 3



50 В аппарат Парра со стеклянным вкладышем загружали трет-бутил 4-(3-нитрофенэтил)пиперазин-1-карбоксилат (7C, 1,0 экв.) и метанол (приблизительно 0,2

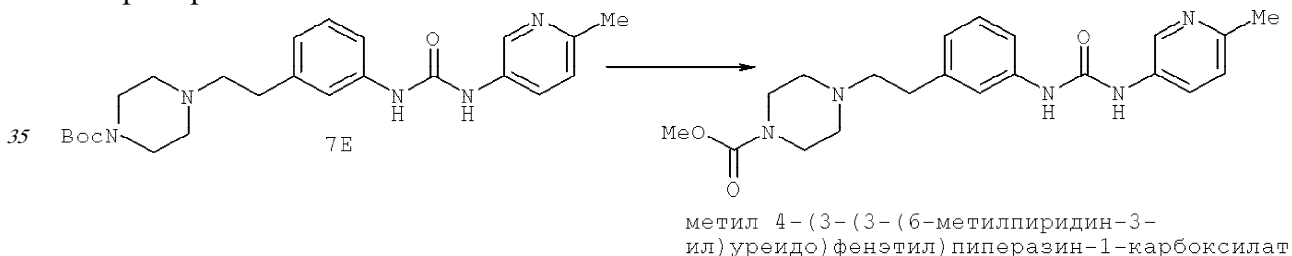
М соединения 7С в MeOH). К этому раствору добавляли суспензию из 12,5 экв. (мас.) 10% Pd/C в метаноле. Реакционная смесь герметично закрывалась в сосуде гидрогенизации Парра и подвергалась 3 циклам нагнетания давления/сброса водорода. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и давлении водорода 45 фунтов на кв. дюйм в течение 2,5 часов. Затем в реакционную смесь загружали 12,5 экв. (мас.) Pd(O)₂/C и в сосуде повторно создавали давление водорода (45 фунтов на кв. дюйм). Спустя 1 час реакционная смесь фильтровалась через слой кремнезема, кремнезем промывался MeOH, и связанные органические слои концентрировали в вакууме с получением требуемого трет-бутил 4-(3-аминифенэтил)пиперазин-1-карбоксилата (7D, 63%), который использовался без дальнейшей очистки.

Пример 7 Этап 4



К раствору трет-бутил 4-(3-аминифенэтил)пиперазин-1-карбоксилата (7D, 1,0 экв.) в ТГФ (приблизительно 0,3 М соединения 7D в ТГФ) по каплям добавляли 5-изоцианато-2-метилпиридин (1,0 экв.). Получаемая реакционная смесь перемешивалась в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Смесь разбавляли EtOAc, и слои разделялись. Органический слой промывался два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ и один раз соляным раствором. Органический слой сушился на Na₂SO₄, фильтровался и подвергался концентрации в вакууме. После очистки на силикагеле с использованием в качестве градиентного элюента 5-12% MeOH/CH₂Cl₂ получали трет-бутил 4-(3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)фенэтил)пиперазин-1-карбоксилат (7E, 63%).

Пример 7 Этап 5

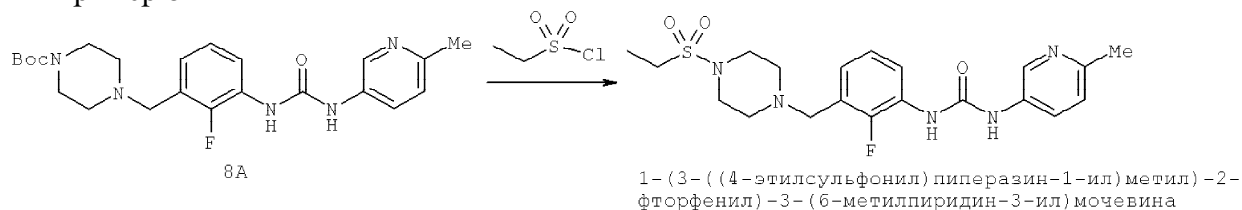


К раствору трет-бутил 4-(3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)фенэтил) пиперазин-1-карбоксилата (7E, 1,0 экв.) в MeOH (приблизительно 0,2 М соединения 7E в MeOH)) добавляли раствор 2 М HCl в диоксане (приблизительно 12 экв.). Спустя 70 минут реакционная смесь подвергалась концентрации в вакууме и использовалась без очистки для последующих операций ацилирования. MS 398 (M+H).

Получаемую на предыдущем этапе соль HCl (1,0 экв.) суспендировали в ТГФ (приблизительно 0,15 М соли в ТГФ) и добавляли триэтиламин (4,0 экв.). Реакционная смесь охлаждалась до 0°C, и по каплям добавляли метиловый эфир хлоругольной кислоты (1,05 экв.); получаемая смесь в течение 5 минут перемешивалась при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, а затем EtOAc. Слои разделялись, и органический слой промывался один раз насыщенным водным раствором NaHCO₃, один раз соляным раствором, сушился на Na₂SO₄, фильтровался и концентрировался в вакууме. После очистки на

силикагеле с использованием в качестве градиентного элюента 2-10% MeOH/CH₂Cl₂ получали метил 4-(3-(3-(6-метилпиридин-3-ил)уреидо)фенэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

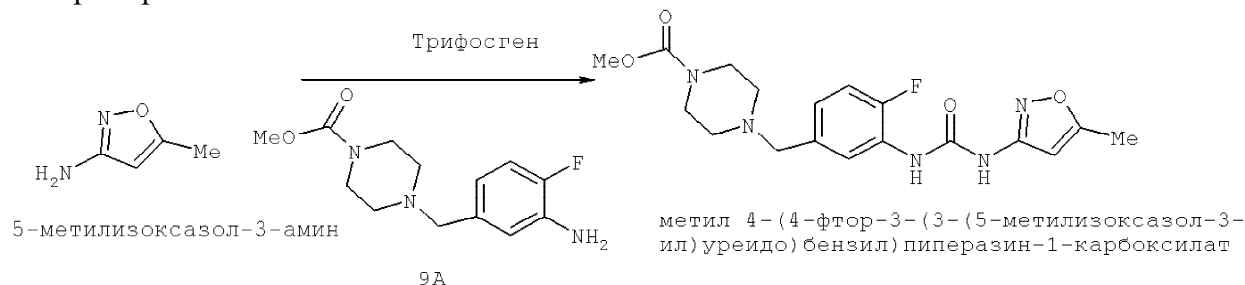
Пример 8



К раствору 1,0 экв. соединения 8A в MeOH (приблизительно 0,07 М) добавляли раствор 2 М HCl в диоксане (приблизительно 30 экв.). Спустя 70 минут реакционная смесь подвергалась концентрации в вакууме и использовалась без очистки для последующих операций ацилирования.

Получаемую на предыдущем этапе соль HCl суспендировали в ТГФ (приблизительно 0,05 М) и добавляли приблизительно 18 экв. диизопропилэтиламина. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли приблизительно 1 экв. этансульфонилхлорида. Получаемая смесь перемешивалась в течение 5 минут при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, а затем EtOAc. Слои разделялись, и органический слой промывали один раз насыщенным водным раствором NaHCO₃, один раз соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки на силикагеле с использованием в качестве градиентного элюента 1-10% MeOH/CH₂Cl₂ с дальнейшим растиранием в порошок в смеси 1:1 ацетон/эфир получали метил 1-(3-((4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)мочевину. MS 436 (M+H).

Пример 9



К раствору приблизительно 4 экв. трифосгена в ТГФ (приблизительно 0,04 М) при комнатной температуре в атмосфере N₂ добавляли 1 экв. 5-метилизоксазол-3-амин и 2 экв. диизопропилэтиламина в ТГФ (приблизительно 0,2 М амина в ТГФ). Реакционная смесь перемешивалась в течение 15 минут. К этой смеси добавляли 1,0 экв. соединения 9A в ТГФ (приблизительно 0,2 М соединения 9A в ТГФ). Получаемая смесь перемешивалась в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, а затем EtOAc. Слои разделялись, и органический слой промывали один раз насыщенным водным раствором NaHCO₃, один раз соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки на силикагеле с использованием в качестве градиентного элюента 1-10 % MeOH/CH₂Cl₂ получали метил 4-(4-фтор-3-(3-(5-метилизоксазол-3-ил)уреидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат. MS 392 (M+H).

Следующие соединения синтезировались таким же образом, как и указанные соединения, представленные выше:

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
347 (M+H)	N-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил)метил]метокси-N-метилкарбоксамид
382 (M+H)	N-[3-({(диметиламино)сульфонил]метиламино}метил)-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид
396 (M+H)	N-[3-({(диметиламино)сульфонил]метиламино}метил)-5-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
381 (M+H)	N-(3-({(этилсульфонил]метиламино}метил)-5-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
388 (M+H)	метил 4-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат
422 (M+H)	N-(3-({4-(этилсульфонил]пиперазинил]метил)-5-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамид
402 (M+H)	метил 4-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
436 (M+H)	N-(3-({4-(этилсульфонил]пиперазинил]метил)-5-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
451 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
437 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид
454 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил]((4-фторфенил)амино)карбоксамид
405 (M+H)	метил 4-[(3-фтор-5-[(4-фторфенил)амино]карбониламино]фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
439 (M+H)	N-(3-({4-(этилсульфонил]пиперазинил]метил)-5-фторфенил]((4-фторфенил)амино)карбоксамид
388 (M+H)	метил 4-({4-фтор-3-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат
437 (M+H)	N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид
436 (M+H)	N-(5-({4-(этилсульфонил]пиперазинил]метил)-2-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
422 (M+H)	N-(5-({4-(этилсульфонил]пиперазинил]метил)-2-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамид
451 (M+H)	N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
402 (M+H)	метил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
386 (M+H)	N-[3-[(4-ацетилпиперазинил]метил)-5-фторфенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
422 (M+H)	N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
5	450 (M+H) N-[5-фтор-3-(4-{(метилэтил)сульфонил}пиперазинил)метил]фенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
416 (M+H)	N-(5-фтор-3-{[4-(2-метоксиацетил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
450 (M+H)	N-(5-фтор-3-{[4-(пропилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
10	439 (M+H) N-[3-(4-{(1E)-1-(диметиламино)-2-циан-2-азавинил}пиперазинил)метил]-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
380 (M+H)	N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
394 (M+H)	N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
15	397 (M+H) N-{5-фтор-3-[(5-метил-1,1-диоксо(1,2,5-тиадиазолидин-2-ил))метил]фенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
402 (M+H)	метил 4-{(2-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат
20	436 (M+H) N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-4-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
451 (M+H)	N-[3-(4-{(диметиламино)сульфонил}пиперазинил)метил]-4-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
388 (M+H)	метил 4-{(2-фтор-5-{(3-пиридиламино)карбониламино}фенил)метил)пиперазинкарбоксилат
25	422(M+H) N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-4-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамид
437 (M+H)	N-[3-(4-{(диметиламино)сульфонил}пиперазинил)метил]-4-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид
370 (M+H)	метил 4-{(3-{(3-пиридиламино)карбониламино}фенил)метил)пиперазинкарбоксилат
30	404 (M+H) N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид
418 (M+H)	N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
384 (M+H)	метил 4-{(3-{(6-метил-3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
35	419 (M+H) N-[3-(4-{(диметиламино)сульфонил}пиперазинил)метил]фенил(3-пиридиламино)карбоксамид
433 (M+H)	N-[3-(4-{(диметиламино)сульфонил}пиперазинил)метил]фенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
40	341 (M+H) N-{5-фтор-3-[(3-метил-2-оксоимидазолидинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
355 (M+H)	N-{5-фтор-3-[(3-метил-2-оксоимидазолидинил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид

45

50

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
358 (M+H)	N-{5-фтор-3-[(4-метил-3-оксопиперазинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
5	343 (M+H +) N-[3-фтор-5-(пиперидилметил)фенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
329 (M+H +)	N-[3-фтор-5-(пиперидилметил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид
481 (M+H +)	N-[3-((3S)-4-[(диметиламино)сульфонил]-3-(метоксиметил)пиперазинил)метил]-5-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид
10	466 (M+H) N-(3-[(3S)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил)-5-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид
432 (M+H)	метил(2S)-4-[(5-фтор-3-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
15	495 (M+H) N-[3-((3S)-4-[(диметиламино)сульфонил]-3-(метоксиметил)пиперазинил)метил]-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
480 (M+H)	N-(3-[(3S)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил)-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
446 (M+H)	метил(2S)-4-[(5-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
20	345 (M+H) N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
331 (M+H)	N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид
25	393 (M+H) N-{3-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
379 (M+H)	N-{3-[(1,1-диоксо(1,4-тиазапергидроин-4-ил))метил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
358 (M+H)	N-{5-фтор-3-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
30	344 (M+H) N-{5-фтор-3-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
451 (M+H)	N-{3-[(3S)-3-[(диметиламино)сульфонил]метиламино]пирролидинил}метил]-5-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид
436 (M+H)	N-[3-((3S)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пирролидинил)метил]-5-фторфенил(3-пиридиламино)карбоксамид
35	402 (M+H) N-[(3S)-1-(3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил)метил]пирролидин-3-ил]метокси-N-метилкарбоксамид
465 (M+H)	N-{3-[(3S)-3-[(диметиламино)сульфонил]метиламино]пирролидинил}метил]-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
40	450 (M+H) N-[3-((3S)-3-[(этилсульфонил)метиламино]пирролидинил)метил]-5-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
416 (M+H)	N-{(3S)-1-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил)метил]пирролидин-3-ил}метокси-N-метилкарбоксамид

45

50

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
421 (M+H +)	N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперидил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
5 407 (M+H +)	N-(5-фтор-3-{[4-(метилсульфонил)пиперидил]метил}фенил)(3-пиридиламино)карбоксамид
423(M+H)	N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(пиримидин-5-иламино)карбоксамид
438 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил](пиримидин-5-иламино)карбоксамид
10 401 (M+H)	метил 1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино]фенил}метил)пиперидин-4-карбоксилат
387 (M+H)	метил 1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино]фенил}метил)пиперидин-4-карбоксилат
15 392 (M+H)	метил 4-[(3-фтор-5-{[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
441 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил][(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбоксамид
426 (M+H)	N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбоксамид
20 465 (M+H)	{5-[(3R)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил]метил}-3-фторфенил}амино)-N-(3-пиридил)карбоксамид
450 (M+H)	{5-[(3R)-3-{(этилсульфонил)метиламино}пиперидил}метил)-3-фторфенил}амино)-N-(3-пиридил)карбоксамид
416 (M+H)	N-[(3R)-1-({5-фтор-3-{[N-(3-пиридил)карбамоил]амино}фенил}метил)(3-пиперидил)]метокси-N-метилкарбоксамид
25 479 (M+H)	{5-[(3R)-3-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил]метил}-3-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил)карбоксамид
464 (M+H)	{5-[(3R)-3-{(этилсульфонил)метиламино}пиперидил}метил)-3-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
30 430 (M+H)	N-[(3R)-1-[(5-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)]метокси-N-метилкарбоксамид
378 (M+H)	метил 4-({3-фтор-5-[(изоксазол-3-иламино)карбониламино]фенил}метил)пиперазинкарбоксилат
412 (M+H)	N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)(изоксазол-3-иламино)карбоксамид
35 427 (M+H)	N-[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-5-фторфенил](изоксазол-3-иламино)карбоксамид
450 (M+H)	N-[5-фтор-3-({4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
462 (M+H)	N-[3-({4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил)-5-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
40 479 (M+H)	N-{3-[(4-({[(диметиламино)сульфонил]метиламино}пиперидил)метил]-5-фторфенил)][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
5 430 (M+H)	N-{1-[(3-Фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)} метокси-N-метилкарбоксамид
414 (M+H)	N-{1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилацетамид
10 403 (M+H)	метил 4-[(3-фтор-5-{[(2-метилпиримидин-5-ил)амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
436 (M+H)	N-[5-фтор-3-{4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил} метил)фенил](3-пиридиламино)карбоксамид
448 (M+H)	N-[3-{4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил} метил]-5-фторфенил](3-пиридиламино)карбоксамид
15 465 (M+H)	N-{3-{4-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино} пиперидил} метил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамид
416 (M+H)	N-[1-{3-фтор-5-{[(3-пиридиламино)карбониламино] фенил} метил}(4-пиперидил)] метокси-N-метилкарбоксамид
400 (M+H)	N-[1-{3-фтор-5-{[(3-пиридиламино)карбониламино] фенил} метил}(4-пиперидил)]-N-метилацетамид
20 453 (M+H)	N-[5-фтор-3-{4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил} метил)фенил] [(4-фторфенил)амино]карбоксамид
467 (M+H)	N-[3-{4-[(этилсульфонил)метиламино]пиперидил} метил]-5-фторфенил] [(4-фторфенил)амино]карбоксамид
482 (M+H)	N-{3-{4-{[(диметиламино)сульфонил]метиламино} пиперидил} метил]-5-фторфенил} [(4-фторфенил)амино]карбоксамид
25 433 (M+H)	N-{1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)] метокси-N-метилкарбоксамид
417 (M+H)	N-{1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилацетамид
472 (M+H)	(терт-бутокси)-N-{1-[(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид
30 458 (M+H)	(терт-бутокси)-N-[1-{3-фтор-5-{[(3-пиридиламино)карбониламино] фенил} метил}(4-пиперидил)]-N-метилкарбоксамид
35 475 (M+H)	(терт-бутокси)-N-{1-[(3-фтор-5-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид
371 (M+H)	N-(5-фтор-3-{4-(метиламино)пиперидил} метил) фенил] [(6-метил(3-пиридил)амино]карбоксамид
356 (M+H)	N-(5-фтор-3-{4-(метиламино)пиперидил} метил) фенил](3-пиридиламино)карбоксамид
40 378 (M+H)	метил 4-{4-фтор-3-[(1,3-оксазол-2-иламино)карбониламино] фенил} метил]пиперазинкарбоксилат
392 (M+H)	метил 4-{4-фтор-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
403 (M+H)	метил4-[(4-фтор-3-[(2-метилпиримидин-5-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
5	391 (M+H) метил 4-[(4-фтор-3-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
391 (M+H)	1-[(3-фтор-5-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперидин-4-карбоновая кислота
379 (M+H)	1-({3-фтор-5-[(3-пиридиламино)карбониламино}фенил}метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
10	345 (M+H) N-[2-фтор-5-(морфолин-4-илметил)фенил][(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамида
339 (M+H)	метил 4-({4-фтор-3-[(пиримидин-5-иламино)карбониламино}фенил}метил)пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}метокси-N-метилкарбоксамида
15	444 (M+H) N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}этокси-N-метилкарбоксамида
20	458 (M+H) N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метилметил(метилэтокси)карбоксамида
414 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метилацетамид
428 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метилпропанамид
25	442 (M+H) N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-[N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил]амино}фенил)метил](3-пиперидил)}-2-метил-N-метилпропанамид
393 (M+H)	метил 4-[(4-фтор-3-[(5-метил(1,3,4-оксадиазол-2-ил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
30	392 (M+H) метил 4-[(4-фтор-3-[(4-метил(1,3-оксазол-2-ил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
418 (M+H)	метил 4-[(4-хлор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
416 (M+H)	этил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
35	430 (M+H) метилэтил 4-[(4-фтор-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
386 (M+H)	N-{5-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамида
400 (M+H)	N-{2-фтор-5-[(4-пропаноилпиперазинил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамида
40	414 (M+H) N-(2-фтор-5-{[4-(2-метилпропаноил)пиперазинил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамида

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
458 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[(терт-бутокси)-N-метилкарбониламино]пирролидинил}метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
358 (M+H)	N-(5-{{(3R)-3-(метиламино)пирролидинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
416 (M+H)	N-(5-{{(3R)-3-(метокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
430 (M+H)	N-(5-{{(3R)-3-(этокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
444 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пирролидинил}метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
400 (M+H)	N-{{(3R)-1-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пирролидин-3-ил}-N-метилацетамид
414 (M+H)	N-(5-{{4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидил}метил}-3-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
400 (M+H)	N-(3-фтор-5-{{4-(N-метилкарбамоил)пиперидил}метил}фенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
472 (M+H)	N-{{(3S)-1-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил}(3-пиперидил)}(терт-бутокси)-N-метилкарбоксамид
398 (M+H)	метил 4-[(4-метил-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
488 (M+H)	трет-бутил (2S)-4-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
446 (M+H)	метил(2S)-4-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
460 (M+H)	этил (2S)-4-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
474 (M+H)	метилэтил (2S)-4-[(4-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	N-(5-{{(3S)-4-ацетил-3-(метоксиметил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
444 (M+H)	N-(5-{{(3S)-3-(метоксиметил)-4-пропаноилпиперазинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
458 (M+H)	N-(5-{{(3S)-3-(метоксиметил)-4-(2-метилпропаноил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
416 (M+H)	N-(5-{{(3S)-3-(метокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
430 (M+H)	N-(5-{{(3S)-3-(этокси-N-метилкарбониламино)пирролидинил}метил}-2-фторфенил)((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
444 (M+H)	N-[5-((3S)-3-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пирролидинил)метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид]
5 400 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил]пирролидин-3-ил}-N-метилацетамид
414 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил]пирролидин-3-ил}-N-метилпропанамид
10 428 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метил-N-метилпропанамид
430 (M+H)	N-(2-фтор-5-{[4-(метокси-N-метилкарбониламино)пиперидил]метил} фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид]
15 444 (M+H)	N-(5-{[4-(этокси-N-метилкарбониламино)пиперидил]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид]
458 (M+H)	N-[2-фтор-5-{[4-[N-метил(метилэтокси)карбониламино]пиперидил]метил} фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид]
20 414 (M+H)	N-{1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилацетамид
428 (M+H)	N-{1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-N-метилпропанамид
25 442 (M+H)	N-{1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}-2-метил-N-метилпропанамид
414 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил]пирролидин-3-ил}-N-метилпропанамид
30 428 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил]пирролидин-3-ил}-2-метил-N-метилпропанамид
35 373 (M+H)	N-{5-[(3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]метил}-2-фторфенил[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид]
430 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](3-пиперидил)} метокси-метилкарбоксамид
444 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](3-пиперидил)} этокси-N-метилкарбоксамид
40 458 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} фенил)метил](3-пиперидил)}-N-метил(метилэтокси)карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
444 (M+H)	терт-бутил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
414 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил))-N-метилацетамид
344 (M+H)	N-[2-фтор-5-(пиперазинилметил)фенил]((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
446 (M+H)	метил(2R)-4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	N-(5-[[3R)-4-ацетил-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил)-2-фторфенил((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
460 (M+H)	этил (2R)-4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
474 (M+H)	метилэтил (2R)-4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]-2-(метоксиметил)пиперазинкарбоксилат
466 (M+H)	N-(5-[[3R)-3-(метоксиметил)-4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил)-2-фторфенил((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
372 (M+H)	N-(5-[[3S)-3-(метиламино)пиперидил]метил)-2-фторфенил((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
428 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил))-N-метилпропанамид
442 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил](3-пиперидил))-2-метил-N-метилпропанамид
458 (M+H)	трет-бутил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат
400 (M+H)	N-(3-[[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперидил]метил]-5-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамида
389 (M+H)	метил 4-({4-фтор-3-[[пиридазин-4-иламино]карбониламино}фенил]метил)пиперазинкарбоксилат
480 (M+H)	N-(5-[[3R)-4-(этилсульфонил)-3-(метоксиметил)пиперазинил]метил)-2-фторфенил((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
386 (M+H)	N-(5-фтор-3-[[4-(N-метилкарбамоил)пиперидил]метил]фенил)(3-пиридиламино)карбоксамида
378 (M+H)	метил 4-({4-фтор-3-[[изоксазол-3-иламино]карбониламино}фенил]метил)пиперазинкарбоксилат
400 (M+H)	N-{3-[[1S)-7-оксо-8-окса-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил]-5-фторфенил}((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)
400 (M+H)	N-{5-[[1S)-7-оксо-8-окса-3,6-диазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил]-2-фторфенил}((6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида)

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
416 (M+H)	метил 4-[(5-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
5	430 (M+H) этил 4-[(5-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
400 (M+H)	N-{3-[(4-ацетилпиперазинил)этил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
358 (M+H)	N-[5-(1,4-диазапергидроэпинилметил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
10	416 (M+H) метил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат
430 (M+H)	этил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат
15	444 (M+H) метилэтил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат
400 (M+H)	N-{5-[(4-ацетил(1,4-диазапергидроэпинил))метил3-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
20	401 (M+H) N-{5-[(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дек-8-ил)метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
373 (M+H)	N-{2-фтор-5-[(4-метоксипиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
357 (M+H)	N-[5-(азапергидроэпинилметил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
25	426 (M+H) N-{2-фтор-5-[(4-пиперидилпиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
455 (M+H)	N-(5-{[4-(циклогексилметокси)пиперидил]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
30	375 (M+H) N-(2-фтор-5-{[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
389 (M+H)	N-(2-фтор-5-{[2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
420 (M+H)	метил 4-[(2,4-дифтор-5-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
35	401 (M+H) N-{2-фтор-5-[(4-пропоксипиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
357 (M+H)	N-{2-фтор-5-[(4-метилпиперидил)метил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
465 (M+H)	N-[5-({4-[(диметиламино)сульфонил](1,4-диазапергидроэпинил)}метил)-2-фторфенил][(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
40	444 (M+H) пропил 4-[(4-фтор-3-[[6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино} фенил)метил]-1,4-диазапергидроэпинкарбоксилат

45

50

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
400 (M+H)	N-{3-[(1R)-7-оксо-8-окса-3,6-дизабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
5	436 (M+H) N-(2-фтор-5-{[4-(метилсульфонил)(1,4-дизапергидроэпинил)]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
449 (M+H)	N-{3-[(1R)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
450 (M+H)	N-(5-{[4-(этилсульфонил)(1,4-дизапергидроэпинил)]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
10	449 (M+H) N-{5-[(1R)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
465 (M+H)	N-[2-фтор-5-{[4-[(метилэтил)сульфонил](1,4-дизапергидроэпинил)]метил}фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
449 (M+H)	N-{3-[(1S)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
15	449 (M+H) N-{5-[(1S)-8-метил-7,7-диоксо-7-тиа-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
400 (M+H)	N-{5-[(1R)-7-оксо-8-окса-3,6-дизабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
20	418 (M+H) метил 4-{[4-фтор-3-{[(6-метокси(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил]метил}пиперазинкарбоксилат
402 (M+H)	N-{5-[(1R)-7-оксо-8-окса-3,6-дизабицикло[4.3.0]нон-3-ил]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
438 (M+H)	метил 4-{[2,4,5-трифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил]метил}пиперазинкарбоксилат
25	451 (M+H) N-[2-фтор-5-{[4-{метил(метилсульфонил)амино}пиперидил]метил}фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
414 (M+H)	N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
430 (M+H)	метил 4-{3-(3-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил]пропил}пиперазинкарбоксилат
30	475 (M+H) (терт-бутокси)-N-{1-[4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино)карбониламино}фенил]метил}(4-пиперидил)}-N-метилкарбоксамид
475 (M+H)	N-(2-фтор-5-{[4-(метиламино)пиперидил]метил}фенил)[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
35	413 (M+H) метил 4-{[3-{[(6-циан(3-пиридил)амино)карбониламино]-5-фторфенил]метил}пиперазинкарбоксилат
427 (M+H)	этил 4-{[3-{[(6-циан(3-пиридил)амино)карбониламино]-5-фторфенил]метил}пиперазинкарбоксилат
441 (M+H)	метилэтил 4-{[3-{[(6-циан(3-пиридил)амино)карбониламино]-5-фторфенил]метил}пиперазинкарбоксилат
40	397 (M+H) N-{3-{[4-ацетилпиперазинил]метил}-5-фторфенил}[(6-циан(3-пиридил)амино)карбоксамид
462 (M+H)	N-[3-{[4-{(диметиламино)сульфонил}пиперазинил]метил}-5-фторфенил}[(6-циан(3-пиридил)амино)карбоксамид

45

50

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
447 (M+H)	[(6-циан-(3-пиридил)амино)-N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-5-фторфенил)карбоксамида]
5 453 (M+H)	N-[2-фтор-5-{4-[метил(метилсульфонил)амино]пиперидил}метил)фенил]-(4-фторфенил)аминокарбоксамида]
467 (M+H)	N-[5-{4-[этилсульфонил)метиламино]пиперидил}метил]-2-фторфенил]-(4-фторфенил)аминокарбоксамида]
10 458 (M+H)	трет-бутил (3S)-3-{[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилата]
416 (M+H)	метил(3S)-3-{[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилата]
15 416 (M+H)	метил(3R)-3-{[(4-фтор-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]метиламино}пирролидинкарбоксилата]
398 (M+H)	метил 4-{(2-метил-3-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилата]
20 418 (M+H)	метил 4-{(2-хлор-5-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пиперазинкарбоксилата]
429 (M+H)	2-{44 (3-фтор-5-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)метил]пиперазинил}-N,N-диметилацетамида]
444 (M+H)	этил 4-{(3-{(6-ацетил(3-пиридил)амино)карбониламино}-5-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилата]
25 400 (M+H)	N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}(3-пиридиламино)карбоксамида]
416 (M+H)	метил 4-(3-{3-фтор-5-{(3-пиридиламино)карбониламино}фенил)пропил]пиперазинкарбоксилата]
30 450 (M+H)	N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)(3-пиридиламино)карбоксамида]
444 (M+H)	этил 4-{3-(3-фтор-5-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)пропил]пиперазинкарбоксилата]
458 (M+H)	метилэтил 4-{3-(3-фтор-5-{(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)пропил]пиперазинкарбоксилата]
35 464 (M+H)	N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамида]
479 (M+H)	N-[3-(3-{4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}пропил)-5-фторфенил][6-метил(3-пиридил)амино]карбоксамида]
430 (M+H)	N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-5-фторфенил}[(6-метокси(3-пиридил)амино)карбоксамида]
40 446 (M+H)	метил 4-{3-(3-фтор-5-{(6-метокси(3-пиридил)амино)карбониламино}фенил)пропил]пиперазинкарбоксилата]
480 (M+H)	N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-5-фторфенил)[(6-метокси(3-пиридил)амино)карбоксамида]

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
430 (M+H)	метил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
5 358 (M+H)	N-(5-{[(3S)пирролидин-3-ил]метиламино}метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
458 (M+H)	трет-бутил (3R)-3-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино} пирролидинкарбоксилат
10 358 (M+H)	N-(5-{[(3R)пирролидин-3-ил]метиламино}метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
444 (M+H)	N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)} метоксикарбоксамид
15 458 (M+H)	этокси-N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)} карбоксамид
478 (M+H)	N-[5-{4-[этил(этилсульфонил)амино]пиперидил}метил)-2-фторфенил][[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
428 (M+H)	N-этил-N-{1-[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил](4-пиперидил)}ацетамид
20 413 (M+H)	метил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
427 (M+H)	этил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
441 (M+H)	метилэтил 4-[(3-{[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
25 397 (M+H)	N-{5-[4-ацетилпиперазинил]метил}-2-фторфенил}[(6-циан-(3-пиридил))амино]карбоксамид
452 (M+H)	метил 4-[(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-5-(трифторметил)фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
30 398 (M+H)	метил 4-{(2-метил-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
420 (M+H)	метил 4-{(2,6-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
436 (M+H)	метил 4-{(4-хлор-2-фтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
35 458 (M+H)	трет-бутил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
416 (M+H)	метил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	этил 4-[(1R)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
40 444 (M+H)	этил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
458 (M+H)	метилэтил 4-[(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
414 (M+H)	[(6-ацетил (3-пиридил))амино]-N-{5-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}карбоксамид
5 430 (M+H)	метил 4-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино} пиперидинкарбоксилат
414 (M+H)	N-(5-{[(1-ацетил(4-пиперидил))метиламино]метил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
10 464 (M+H)	N-[5-{[(1-(этилсульфонил)(4-пиперидил)]метиламино}метил]-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
446 (M+H)	N-{5-[(2-{(терт-бутоксид)-N-метилкарбониламино}этил)метиламино]метил}-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
449 (M+H)	N-{5-[(2-{(терт-бутоксид)-N-метилкарбониламино}этил)метиламино]метил}-2-фторфенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
15 418 (M+H)	метил 4-{(2-хлор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
452 (M+H)	метил 4-{(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-(трифторметил)фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
458 (M+H)	терт-бутил 4-{(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
20 416 (M+H)	метил 4-{(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	этил 4-{(1S)-1-(5-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
25 430 (M+H)	метил 4-{(3-{[(6-ацетил(3-пиридил))амино]карбониламино}-4-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
348 (M+H)	N-[2-фтор-5-(морфолин-4-илметил)фенил][[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
346 (M+H)	N-[2-фтор-5-{метил[2-(метиламино)этил]амино}метил]фенил)[[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
30 349 (M+H)	N-[2-фтор-5-{метил[2-(метиламино)этил]амино}метил]фенил)[[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
407 (M+H)	N-(2-{[(4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино}этил)метокси-N-метилкарбоксамид
35 391 (M+H)	N-(2-{[(4-фтор-3-{[(4-фторфенил)амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино}этил)-N-метилацетамид
409 (M+H)	метил 4-{(2-циан-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
420 (M+H)	метил 4-{(3,4-дифтор-5-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
40 427 (M+H)	N-{2-фтор-5-{метил[2-{метил(метилсульфонил)амино]этил}амино]метил]фенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксамид

45

50

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
441 (M+H)	N-{5-[(2-[(этилсульфонил)метиламино]этил)метиламино)метил]-2-фторфенил}[(4-фторфенил)амино]карбоксамид
5 348 (M+H)	N-[5-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил]-(4-фторфенил)амино]карбоксамид
404 (M+H)	N-(2-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино} этил)метокси-N-метилкарбоксамид
10 388 (M+H)	N-(2-{[(4-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]метиламино} этил)-N-метилацетамид
440 (M+H)	терт-бутил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
340 (M+H)	N-[3-((1S)-1-пиперазинилэтил)фенил]-(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
15 398 (M+H)	метил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
412 (M+H)	этил 4-[(1S)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
432 (M+H)	N-(3-{(1S)-1-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]этил} фенил)-(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
20 382 (M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]фенил}-(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
424 (M+H)	N-{2-фтор-5-[(метил{2-[метил(метилсульфонил)амино]этил}амино)метил]фенил}-(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
25 438 (M+H)	N-{5-[(2-[(этилсульфонил)метиламино]этил)метиламино)метил]-2-фторфенил}-(6-метил(3-пиридил)амино]карбоксамид
398 (M+H)	метил 4-[(1R)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
412 (M+H)	этил 4-[(1R)-1-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
30 416 (M+H)	метил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
430 (M+H)	этил 4-[(1S)-1-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
400 (M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]-2-фторфенил}-(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид
35 420 (M+H)	метил 4-[(2,4-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
420 (M+H)	метил 4-[(2,5-дифтор-3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
40 398 (M+H)	метил 4-[2-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат
412 (M+H)	этил 4-[2-(3-{[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино} фенил)этил]пиперазинкарбоксилат

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
432 (M+H)	N-(3-{2-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]этил} фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
5 430 (M+H)	метил 4-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)пропил]пиперазинкарбоксилат
472 (M+H)	трет-бутил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)пропил]пиперазинкарбоксилат
400 (M+H)	метил 4-[(2-гидрокси-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
10 434 (M+H)	N-(3-{[4-(этилсульфонил)пиперазинил]метил}-2-гидроксифенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
411 (M+H)	N-(3-{2-[4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил]этил} фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
447 (M+H)	N-[3-(2-{4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил} этил)фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
15 418 (M+H)	[(6-метил(3-пиридил)амино)-N-(3-{2-[4-(метилсульфонил)пиперазинил]этил} фенил)карбоксамид
414 (M+H)	этил 4-[(2-гидрокси-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
20 420 (M+H)	N-(2-гидрокси-3-{[4-(метилсульфонил)пиперазинил]метил} фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
382 (M+H)	N-{3-[2-(4-ацетилпиперазинил)этил]фенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
372 (M+H)	N-[2-фтор-3-(3-пиперазинилпропил)фенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
25 464 (M+H)	N-(3-{3-[4-(этилсульфонил)пиперазинил]пропил}-2-фторфенил)[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
414 (M+H)	N-{3-[3-(4-ацетилпиперазинил)пропил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
444 (M+H)	этил 4-[3-(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)пропил]пиперазинкарбоксилат
30 416 (M+H)	метил 4-[(3-{[(1-гидрокси-6-метил-3-пиридил)амино)карбониламино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
434 (M+H)	метил 4-[(2-фтор-3-{[(1-гидрокси-6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
506 (M+H)	фенилметил(2S,6R)-4-[(2-фтор-3-{[(6-метил(3-пиридил)амино)карбониламино} финил)метил]-2,6-диметилпиперазинкарбоксилат
35 414 (M+H)	N-{3-[[3-(3S,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазинил]метил]-2-фторфенил}[(6-метил(3-пиридил)амино)карбоксамид
444 (M+H)	трет-бутил 4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил)карбамоил)амино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
40 416 (M+H)	этил 4-[(2-фтор-3-{[N-(6-метил(3-пиридил)карбамоил)амино} финил)метил]пиперазинкарбоксилат
386 (M+H)	{3-[(4-ацетилпиперазинил)метил]-2-фторфенил}амино)-N-(6-метил(3-пиридил)карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
451 (M+H)	{[3-({4-[(диметиламино)сульфонил]пиперазинил}метил)-2-фторфенил]амино}-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
5 415 (M+H)	[(3-{{4-(N,N-диметилкарбамоил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
436 (M+H)	[(3-{{4-(этилсульфонил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
422 (M+H)	[(2-фтор-3-{{4-(метилсульфонил)пиперазинил}метил} фенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
10 430 (M+H)	метил(2S,6R)-4-[(2-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбониламино} фенил)метил]-2,6-диметилпиперазинкарбоксилат
372(M+H)	N-{3-[[{(3S,5R)-3,5-диметилпиперазинил}метил]-2-фторфенил]{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбоксамид
15 392(M+H)	метил 4-[(2-фтор-3-{{(5-метилизоксазол-3-ил)амино}карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
405 (M+H)	метил 4-[(2-фтор-3-{{(4-фторфенил)амино}карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат
413 (M+H)	метил 4-[(3-{{N-(6-циан-(3-пиридил))карбамоил}амино}-2-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
20 430 (M+H)	метил 4-[(3-{{N-(6-ацетил(3-пиридил))карбамоил}амино}-2-фторфенил)метил]пиперазинкарбоксилат
456 (M+H)	метил 4-{{2-фтор-3-((N-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]карбамоил)амино)фенил}метил}пиперазинкарбоксилат
388 (M+H)	метил 4-{{2-фтор-3-[[N-(4-пиридил)карбамоил]амино]фенил}метил}пиперазинкарбоксилат
25 463 (M+H)	[(3-{{4-(азетидинилсульфонил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
472 (M+H)	трет-бутил (5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{{N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил}амино} фенил)метил]-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат
30 430 (M+H)	метил(5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{{N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил}амино} фенил)метил]-3,5-диметилпиперазинкарбоксилат
414 (M+H)	{{3-[[{(6SJ2R)-4-ацетил-2,6-диметилпиперазинил}метил]-2-фторфенил]амино}-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
443 (M+H)	{{(5S,3R)-4-[(2-фтор-3-{{N-(6-метил(3-пиридил))карбамоил}амино} фенил)метил]-3,5-диметилпиперазинил}-N,N-диметилкарбоксамид
35 464 (M+H)	[(3-{{[(6S,2R)-4-(этилсульфонил)-2,6-диметилпиперазинил}метил]-2-фторфенил)амино]-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
479 (M+H)	{{[3-{{[(6S,2R)-4-[(диметиламино)сульфонил]-2,6-диметилпиперазинил}метил]-2-фторфенил]амино}-N-(6-метил(3-пиридил))карбоксамид
40 382 (M+H)	N-[2-фтор-3-(1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-илметил)фенил]{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбоксамид
396 (M+H)	N-{2-фтор-3-[[с 3 метилами (1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-ил)]метил}фенил]{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбоксамид

Данные масс-спектрометрии	Название соединения
45 410 (M+H)	N-{3-[(3-этил(1,2,4-триазоло[3,4-с]пиперазин-7-ил))метил]-2-фторфенил]{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбоксамид
408 (M+H)	N-(2-фтор-3-{{4-(метилсульфонил)пиперазинил}метил} фенил)(4-пиридиламино)карбоксамид
50 422 (M+H)	N-(3-{{4-(этилсульфонил)пиперазинил}метил}-2-фторфенил)(4-пиридиламино)карбоксамид
402 (M+H)	метил 4-[(2-фтор-3-{{(6-метил(3-пиридил))амино}карбониламино} фенил)метил]пиперазинкарбоксилат

Пример 10

Анализы на распознавание цели

Анализы специфичности: специфичность к кардиальному миозину оценена путем сравнения влияния химического структурного элемента на актин-стимулируемую аденозинтрифосфатазу панели изоформ миозина: сердечной мышцы, скелетной и гладкой мышцы при единственной концентрации 50 мкМ или при разных концентрациях химического структурного элемента.

Пример 11

Ин-витро модели зависимой от дозы модуляции аденозинтрифосфатазы кардиального миозина

Анализ восстановленного кардиального саркомера: чувствительность к дозе измерялась с помощью анализа аденозинтрифосфатазы, связанной с пируваткиназой, лактатдегидрогеназой в буферном кальциевом растворе, при содержании следующих реагентов (представленные концентрации являются концентрациями заключительного анализа): калиевые трубки (12 мМ), $MgCl_2$ (2 мМ), АТФ (1 мМ), дитиотреитол (1 мМ), альбумин бычьей сыворотки (0,1 мг/мл), никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный (0,5 мМ), фосфоенолпируват (1,5 мМ), пируваткиназа (4 Ед./мл), лактатдегидрогеназа (8 Ед./мл) и антивспениватель (90 част. на млн.). Уровень рН доводится до 6,80 при температуре 22°C путем введения гидроксида калия. Для получения концентрации свободного кальция 1×10^{-4} М к 1×10^{-8} М уровни кальция регулируются системой буферизации, содержащей 0,6 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты, и изменением концентрации кальция.

Компоненты белка, специфичные к этому анализу, включают подфрагмент-1 бычьего кардиального миозина (обычно 0,5 мкМ), бычий кардиальный актин (14 мкМ), бычий кардиальный тропомиозин (обычно 3 мкМ) и бычий кардиальный тропонин (обычно 3-8 мкМ). Точные концентрации тропомиозина и тропонина определяются эмпирически, титрованием при достижении максимальной разницы активностей аденозинтрифосфатазы при измерении в присутствии 2 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты и при измерении в присутствии 0,1 мМ $CaCl_2$. Точная концентрация миозина в анализе также определяется эмпирически, титрованием при достижении желательной активности гидролиза АТФ. Она изменяется в зависимости от приготовления белка вследствие изменения доли активных молекул в каждом препарате.

Чувствительность к дозе обычно измерялась при концентрации кальция, соответствующей 25% или 50% максимальной активности аденозинтрифосфатазы (pCa_{25} или pCa_{50}), поэтому в предварительном эксперименте тестировалась реакция активности аденозинтрифосфатазы на концентрацию свободного кальция в диапазоне от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М. Затем анализируемая смесь доводилась до pCa_{50} (обычно 3×10^{-7} М). Анализ выполняется сначала подготовкой серии разбавлений тестового соединения, при этом в состав каждой из анализируемых смесей входят калиевые трубки, $MgCl_2$, альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, пируваткиназа, лактатдегидрогеназа, подфрагмент 1 миозина, антивспениватель, этиленгликольтетрауксусная кислота, $CaCl_2$ и вода. Анализ начинается с добавления равного объема раствора, в состав которого входят калиевые трубки, $MgCl_2$, альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, АТФ, никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный, фосфоенолпируват, актин, тропомиозин, тропонин, антивспениватель и вода. Гидролиз АТФ контролируется по поглощению при длине волны 340 нм. Получаемая кривая чувствительности к дозе описывается 4-

параметрическим уравнением $y = \text{низ кривой} + ((\text{верх кривой} - \text{низ кривой}) / (1 + ((\text{EC50}/X)^{\text{Hill}})))$. AC1.4 определяется как концентрация, при которой активность аденозинтрифосфатазы в 1,4 раза выше низа кривой чувствительности к дозе.

5 Анализ кардиальной миофибриллы: для оценки влияния химических структурных элементов на активность аденозинтрифосфатазы кардиального миозина полной длины в контексте нативного саркомера проводились анализы покрытых кожей миофибрилл. Кардиальные миофибриллы получали гомогенизацией сердечной ткани в присутствии неионного детергента. При такой обработке удаляются мембраны и
10 большинство растворимых эндоплазматических белков, но остается нетронутым аппарат кардиального саркомера актомиозина. Препараты миофибриллы сохраняют способность гидролизовать АТФ при контроле Ca^{++} . Активность аденозинтрифосфатазы таких препаратов миофибриллы в присутствии и отсутствии химических структурных элементов анализируется при концентрациях Ca^{++} по всему
15 диапазону чувствительности к кальцию, но при этом предпочтения отдаются следующим концентрациям кальция: 25%, 50% и 100% максимального уровня.

Миофибриллы можно приготовить либо из свежей, либо из быстрозамороженной ткани, при ее быстрой разморозке. Ткань измельчается на мелкие куски и
20 ресуспендируется в релаксирующий буфер, в состав которого входят следующие реагенты (представленные концентрации являются концентрациями заключительного анализа): трис-HCl (10 mM), MgCl_2 (2 mM), KCl (75 mM), этиленгликольтетрауксусная кислота (2 mM), NaN_3 (1 mM), АТФ (1 mM), фосфокреатин (4 mM), BDM (50 mM),
25 дитиотреитол (1 mM), бензамидин (1 mM), фенилметилсульфонилфторид (0,1 mM), лейпептин (1 $\mu\text{g}/\text{мл}$), пепстатин (1 $\mu\text{g}/\text{мл}$) и Тритон X-100 (1%). Уровень pH доводится до 7,2 при температуре 4°C дополнительным введением HCl. После доведения концентрации ЭДТК до 10 mM ткань измельчается вручную при температуре 4°C в холодной комнате и гомогенизируется с помощью большого роторно-статорного
30 гомогенизатора (Omni Mixer). После перемешивания в течение 10 с материал гранулируется центрифугированием (5 минут, 2000g, макс. 4°C). Затем миофибриллы повторно ресуспендируются в Стандартный Буфер, в состав которого входят следующие реагенты (представленные концентрации являются концентрациями заключительного анализа): трис-HCl (10 mM) pH 7,2 при температуре 4°C, MgCl_2 (2
35 mM), KCl (75 mM), этиленгликольтетрауксусная кислота (2 mM), NaN_3 (1 mM), Тритон X-100 (1%), при этом используется гомогенизатор ткани стекло-стекло (Kontes) до получения однородной массы, обычно 4-5 перемещений. Гранулы миофибриллы промываются несколько раз краткой гомогенизацией при использовании статорно-
40 роторного гомогенизатора в 10 объемах стандартного буфера после центрифугирования. Для удаления детергента миофибриллы промывали несколько больше раз стандартным буфером без Тритона X-100. Затем миофибриллы трижды подвергались гравитационной фильтрации при использовании нейлонного сита с ячейкой 600, 300 и, наконец, 100 мкм для получения однородной смеси и
45 гранулировались. Наконец, миофибриллы ресуспендировали в буфер хранения, в состав которого входят следующие реагенты (представленные концентрации являются концентрациями заключительного анализа): калиевые трубки (12 mM), MgCl_2 (2 mM) и дитиотреитол (1 mM). Перед быстрым замораживанием в жидком азоте и хранением
50 при температуре -80°C добавляли до 10% (об./мас.) твердой сахарозы при перемешивании.

Чувствительность к дозе измерялась с помощью анализа аденозинтрифосфатазы, связанной с пируваткиназой, лактатдегидрогеназой в буферном кальциевом растворе,

при содержании следующих реагентов (представленные концентрации - заключительные концентрации анализа): калиевые трубки (12 мМ), MgCl_2 (2 мМ), АТФ (0,05 мМ), дитиотреитол (1 мМ), альбумин бычьей сыворотки (0,1 мг/мл), никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный (0,5 мМ), фосфоенолпируват (1,5 мМ), пуриваткиназа (4 Ед./мл), лактатдегидрогеназа (8 Ед./мл) и антивспениватель (90 част. на млн.). Уровень рН доводится до 6,80 при температуре 22°C дополнительным введением гидроксида калия. Для получения концентрации свободного кальция от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М уровни кальция регулируются системой буферизации, содержащей 0,6 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты, и изменением концентрации кальция. Концентрация миофибриллы в заключительном анализе обычно составляет от 0,2 до 1 мг/мл.

Чувствительность к дозе обычно измерялась при концентрации кальция, соответствующей 25%, 50% или 100% максимальной активности аденозинтрифосфатазы (pCa_{25} , pCa_{50} , pCa_{100}), поэтому в предварительном эксперименте тестировалась реакция активности аденозинтрифосфатазы на концентрацию свободного кальция в диапазоне от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М. Затем анализируемая смесь доводилась до pCa_{50} (обычно 3×10^{-7} М). Анализы выполняются сначала подготовкой серии разбавлений тестового соединения, при этом в состав каждой из анализируемых смесей входят калиевые трубки, MgCl_2 , альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, пуриваткиназа, лактатдегидрогеназа, кардиальные миофибриллы, антивспениватель, этиленгликольтетрауксусная кислота, CaCl_2 и вода. Анализ начинается с добавления равного объема раствора, в состав которого входят калиевые трубки, MgCl_2 , альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, АТФ, никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный, фосфоенолпируват, антивспениватель и вода. Гидролиз АТФ контролируется по поглощению при длине волны 340 нм. Получаемая кривая чувствительности к дозе описывается 4-параметрическим уравнением $y = \text{низ кривой} + ((\text{верх кривой} - \text{низ кривой}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$. $\text{AC}_{1.4}$ определен как концентрация, при которой активность аденозинтрифосфатазы в 1,4 раза выше низа кривой чувствительности к дозе.

Пример 12

Анализы миоцита

Препарат из миоцитов желудочка сердца взрослых крыс. Анестезия взрослых самцов крыс Sprague-Dawley проводилась с использованием газовой смеси изофлурана и кислорода. Сердца быстро иссекались, промывались и канюлировалась восходящая аорта. На сердцах начиналась непрерывная ретроградная перфузия при давлении перфузии 60 см водного столба. Сначала для перфузии применялся свободный от Ca^{2+} раствор Krebs, в состав которого входит: 110 мМ NaCl , 2,6 мМ KCl , 1,2 мМ $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1,2 мМ MgSO_4 , 2,1 мМ NaHCO_3 , 11 мМ глюкозы и 4 мМ Hepes (вся Sigma). Эта среда не рециркулируется, и непрерывно выделяется газ O_2 .

Приблизительно после 3 минут перфузия продолжается с применением модифицированного буфера Krebs, в который добавлено 3,3% коллагеназы (169 мк/мг активности, Класс II, Worthington Biochemical Corp. Фрихолд, шт. Нью Джерси) и 25 мкМ кальция заключительной концентрации, пока ткани сердца не побледнеют и не обмякнут. Сердце удаляется из канюлей, предсердия и сосуды разгружаются и желудочки рассекаются на малые части. Миоциты диспергируются при слабом перемешивании ткани желудочков в свежей коллагеназе, содержащей раствор Krebs, до того, как она будет слегка продавлена через нейлоновое сито с ячейкой 200 мкм в

трубке объемом 50 кубических сантиметров. Получаемые миоциты ресуспендировали в модифицированный раствор Kerbs, содержащий 25 мкМ кальция. При добавлении раствора кальция с интервалом 10 минут, пока концентрация кальция не достигала 100 мкМ, миоциты становились толерантными к кальцию (100 мМ в основном растворе).

После 30 минут супернатант сливали и 30-50 мл буфера Tyrode (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl₂, 11 мМ глюкозы, 4 мМ HEPES и 1,2 мМ CaCl₂, pH 7,4) добавляли в клетки. Клетки выдерживали в течение 60 минут при температуре 37°C до начала экспериментов и использовали в течение 5 часов процесса выделения. Препараты из клеток используются только, если клетки сначала прошли проверку по критериям контроля качества и соответствуют стандартному критерию (>150% от основного уровня) и проверке на изопроterenол (ISO; >250% от основного уровня). Кроме того, в последующих экспериментах используются только те клетки, основной уровень сократительной способности которых находится в диапазоне от 3 до 8%.

Эксперименты по сократительной способности миоцита желудочков взрослых особей. Специфические количества буфера Tyrode, содержащего миоциты, помещались в камеры перфузии (серия 20 RC-27NE; Компания «Варнер инструментс») с обогревом. Миоциты прикреплялись к камерам, нагретым до температуры 37°C, и затем происходила перфузия клеток при использовании буфера Tyrode, нагретого до температуры 37°C. Миоциты стимулировались на частоте 1 Гц платиновыми электродами (20% выше порога). В экспериментах по сократительной способности использовались только клетки с четкой исчерченностью и находящиеся в покое. Для определения основной сократительной способности миоциты рассматривали через 40х объектив и использовали камеру с переменной частотой кадров (60-240 Гц), изображения переводили в цифровую форму и выводили на экран компьютера на скорости осуществления выборки 240 Гц. [Плату захвата изображения, программу захвата цели и программное обеспечение анализа сократительной способности клетки можно приобрести в компании IonOptix (Милтон).] Спустя минимальный пятиминутный основной период сократительной способности осуществлялась перфузия на миоцитах в течение 5 минут с использованием тестовых соединений (0,01-15 мкМ). После этого для определения характеристик вымывания соединений для перфузии использовали свежий буфер Tyrode. Используя стратегию выделения краев, непрерывно регистрировались сократительная способность миоцитов и скорости сокращения и расслабления.

Анализ сократительной способности. Три или больше индивидуальных миоцитов проверялись на химический структурный элемент при использовании двух различных миоцитных препаратов или больше. Для каждой клетки усреднялись и сравнивались двадцать или больше временных повышений сократительной способности при основном составе (определяли как 1 мин до инфузии химического структурного элемента) и после дополнительного введения химического структурного элемента. Это усредненное временное повышение анализировалось для определения изменений продолжительности диастолической фазы, и при использовании программы анализа Ionwizard (IonOptix) определялось фракционное укорочение (% продолжительности диастолической фазы) и максимальные скорости сокращения и расслабления (um/s). Объединяли анализ индивидуальных клеток. Увеличение фракционного укорочения относительно основного указывает на активацию сократительной способности миоцита.

Анализ временного повышения кальция: загрузка зонда Fura. Проницаемую для клеток Fura-2 (Молекулярные Зонды) растворяли в равных количествах плуруоника

(Молекулярные Зонды) и FBS в течение 10 минут при комнатной температуре. Исходный раствор Fura в количестве 1 мкМ выполняли в буфере Tyrode, содержащем 500 мм пробенецида (Sigma). С целью нагружения клеток этот раствор добавляли к миоцитам при комнатной температуре. Спустя 10 минут буфер удалялся, клетки промывались буфером Tyrode, содержащим пробенецид, и выдерживались при комнатной температуре в течение 10 минут. Промывание и выдерживание повторялись. В течение 40 минут нагружения одновременно выполнялись измерения сократительной способности и кальция.

Изображение. Клетки заливались тестовым соединением. Определялись отношения совместного временного повышения сократительной способности и кальция при исходном состоянии и после введения соединения. Изображение клетки оцифровывалось, и, как описано выше, определялась сократительная способность с использованием красного фильтра, чтобы избежать помех от флуоресцентных измерений кальция. Программу захвата цели, программное обеспечение анализа и аппаратные средства ЭВМ для анализа временного повышения кальция можно приобрести в компании IonOptix. Аппаратура для измерения флюоресценции включает ксеноновую дуговую лампу и источник света с системой возбуждения по двум осям и гипервыключателем для переключений в диапазоне длин волн от 340 до 380 на частоте 100 Гц с помощью гальванически управляемого зеркала. Световод с жидкостным наполнением подает световой поток с системой возбуждения по двум осям на микроскоп, и определяется эмиссионная флюоресценция с использованием фотоэлектронного умножителя. Интерфейс флуоресцентной системы трассирует сигнал фотоэлектронного умножителя, и с использованием программы захвата цели IonWizard регистрируются отношения.

Анализ. Для каждой клетки усреднялось и сравнивалось десять или больше отношений временного повышения сжимаемости и кальция в основном состоянии и после введения соединения. Усредненное временное повышение сократительной способности анализировались с помощью программы анализа IonWizard для определения изменения продолжительности диастолической фазы и фракционного укорочения (относительное уменьшение (%) продолжительности диастолической фазы). Усредненное временное повышение кальция анализировалось с помощью программы анализа IonWizard для определения изменений отношений продолжительностей диастолической и систолической фаз и 75% интервал к основному (T_{75}).

Длительность. Для определения длительности реакции миоциты стимулировались тестовым соединением в течение 25 минут после 2-минутного периода промывки. Реакция сократительной способности сравнивалась на 5 и 25 минутах после введения соединения.

Пороговый потенциал. Миоциты стимулируются полем, напряжение которого больше порогового на 20%. В этих экспериментах пороговое напряжение (минимальное напряжение, чтобы задать ритм клетки) определяется эмпирически, ритм клетки задается при этом пороговом значении, и затем вливается тестовое соединение. После того как активность становится стабильной, напряжение уменьшается на 20 секунд и затем включается повторно. Чередование ионных каналов соответствует повышению или понижению порогового потенциала действия.

Частота, Гц. Сократительная способность миоцитов определяется при 3 Гц следующим образом: 1 мин основной момент времени, затем перфузия тестового соединения в течение 5 минут, затем промывка в течение 2 минут. После того как

сократительная способность клетки возвращалась полностью в исходное состояние, частота уменьшалась до 1 Гц. После начального периода акклиматизации клетка стимулируется тем же самым соединением. Как вид крыса проявляет отрицательную частоту силы при 1 Гц, при 3 Гц FS клетки должна быть ниже, но клетка должна все еще реагировать, увеличивая свое фракционное укорочение в присутствии соединения.

Добавка изопротеренола. Для того чтобы продемонстрировать, что соединение действует через другой механизм, а не через адренергический стимулирующий изопротеренол, в клетки загружалась Fura-2 и производились совместные измерения отношений временного повышения сократительной способности и кальция. Затем миоциты последовательно стимулировались 5 мкМ или меньшим количеством тестового соединения, буфера, 2 нМ изопротеренола, буфера и сочетанием тестового соединения и изопротеренола.

Пример 13

Ин-витро модель зависимой от дозы модуляции аденозинтрифосфатазы кардиального миозина

Бычьи и крысиные кардиальные миозины выделяли из соответствующих тканей сердца. Миозины скелетной и гладкой мышцы, используемые в исследовании специфичности, выделяли из скелетной мышцы кролика и мускульного желудка цыпленка соответственно. Все миозины, используемые в анализах, преобразуются в растворимую форму с одной головкой (S1) с помощью ограниченного протеолиза химотрипсином. Другие компоненты саркомера: комплекс тропонина, тропомиозин и актин выделяли из бычьих сердец (кардиальный саркомер) или грудной мышцы цыпленка (скелетный саркомер).

Активность миозинов контролировалась путем измерения степени гидролиза АТФ. Миозинаденозинтрифосфатаза очень сильно активируется филаментами актина. Оборот АТФ определяется в связанном ферментативном анализе при использовании пируваткиназы (PK) и лактатдегидрогеназы (LDH). В этом анализе каждая АДФ, получаемая в результате гидролиза АТФ, переводится в АТФ с помощью РК при одновременном окислении молекулы никотинамид-аденин-динуклеотида восстановленного с помощью LDH. Окисление никотинамид-аденин-динуклеотида восстановленного можно удобно контролировать путем уменьшения спектра поглощения на длине волны 340 нм.

Чувствительность к дозе измерялась с помощью анализа аденозинтрифосфатазы, связанной с пируваткиназой, лактатдегидрогеназой в буферном кальциевом растворе, при содержании следующих реагентов (представленные концентрации - заключительные концентрации анализа): калиевые трубки (12 мМ), $MgCl_2$ (2 мМ), АТФ (1 мМ), дитиотреитол (1 мМ), альбумин бычьей сыворотки (0,1 мг/мл), никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный (0,5 мМ), фосфоенолпируват (1,5 мМ), пируваткиназа (4 Ед./мл), лактатдегидрогеназа (8 Ед./мл), и антивспениватель (90 част. на млн.). Уровень pH доводится до 6,80 при температуре 22°C дополнительным введением гидроксида калия. Для получения концентрации свободного кальция от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М уровни кальция регулируются системой буферизации, содержащей 0,6 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты, и изменением концентрации кальция.

Компоненты белка, специфичные к этому анализу, включают подфрагмент-1 бычьего кардиального миозина (обычно 0,5 мкМ), бычий кардиальный актин (14 мкМ), бычий кардиальный тропомиозин (обычно 3 мкМ) и бычий кардиальный тропонин (обычно 3-8 мкМ). Точные концентрации тропомиозина и тропонина

определяются эмпирически, титрованием при достижении максимальной разницы активностей аденозинтрифосфатазы при измерении в присутствии 1 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты и при измерении в присутствии 0,2 мМ CaCl_2 . Точная концентрация миозина в анализе также определяется эмпирически, титрованием при достижении желательной активности гидролиза АТФ. Она изменяется в зависимости от приготовления белка, вследствие изменения доли активных молекул в каждом препарате.

Чувствительность к дозе обычно измерялась при концентрации кальция, соответствующей 50% максимальной активности аденозинтрифосфатазы (pCa_{50}), поэтому в предварительном эксперименте тестировалась реакция активности аденозинтрифосфатазы на концентрацию свободного кальция в диапазоне от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М. Затем анализируемая смесь доводилась до pCa_{50} (обычно 3×10^{-7} М). Анализы выполняются сначала подготовкой серии разбавлений тестового соединения, при этом в состав каждой из анализируемых смесей входят калиевые трубки, MgCl_2 , альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, пуриваткиназа, лактатдегидрогеназа, подфрагмент 1 миозина, антивспениватель, этиленгликольтетрауксусная кислота, CaCl_2 и вода. Анализ начинается с добавления равного объема раствора, в состав которого входят калиевые трубки, MgCl_2 , альбумин бычьей сыворотки, дитиотреитол, АТФ, никотинамид-аденин-динуклеотид восстановленный, фосфоенолпируват, актин, тропомиозин, тропонин, антивспениватель и вода. Гидролиз АТФ контролируется по поглощению при длине волны 340 нм. Получаемая кривая чувствительности к дозе описывается 4-параметрическим уравнением $y = \text{низ кривой} + ((\text{верх кривой} - \text{низ кривой}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$. $\text{AC}_{1.4}$ определяется как концентрация, при которой активность аденозинтрифосфатазы в 1,4 раза выше низа кривой чувствительности к дозе.

Способность соединения активировать кардиальный миозин оценивается влиянием соединения на актин-стимулированную аденозинтрифосфатазу подфрагмента S1. Филаменты актина в анализе декорируются тропонином и тропомиозином, и концентрация Ca^{++} доводится до значения, которое привело бы к 50% активации относительно максимального уровня. S1 аденозинтрифосфатаза измеряется в присутствии ряда разбавлений соединения. Концентрация соединения, необходимая для активации на 40% выше степени аденозинтрифосфатазы, измеренной под контролем (эквивалентный объем диметилсульфоксида), отмечена в отчете как AC_{40} .

Пример 14

Ин-виво анализ фракционного укорочения

Животные. Для исследований эффективности болюса и инфузии используются самцы крыс Sprague Dawley из Лаборатории Чарльза Ривера (275-350 г). Далее описываются животные с сердечной недостаточностью. Они размещены по два в клетке и имеют доступ к корму и воде ad libitum. Перед экспериментами проводится минимальная трехдневная акклиматизация.

Эхокардиография. Животным делали анестезию изофлураном и поддерживали их в наркотическом состоянии в течение всей процедуры. Основная температура тела поддерживалась на уровне 37°C с помощью электрогрелки. После введения анестезии животных брили и волосы удаляли специальным устройством с удалением всех следов меха в области грудной клетки. Затем область грудной клетки подготавливалась с использованием 70% ЕТОН, и применялся гель для ультразвука. С помощью ультразвуковой системы GE System Vingmed (медицинские системы Джeneral Электрик) на стенке грудной клетки размещали зонд на 10 МГц и получали

изображение в проекции вертикальной оси на уровне сосочковых мышц. Двумерное М-модное изображение левого желудочка получали до и после введения болюса, содержащего соединение. Ин-виво фракционное укорочение ((конечно-диастолический диаметр - конечно-систолический диаметр)/конечно-диастолический диаметр × 100) определяется путем анализа М-модных изображений с применением программного обеспечения GE EchoPak.

Эффективность болюса и инфузии. Как описано выше для протоколов болюса и инфузии, фракционное укорочение определяется при использовании эхокардиографии. Для протоколов болюса и инфузии пять преддозовых М-модных изображений принимаются с 30-секундным интервалом перед инъекцией болюса или перед инфузией соединений. После инъекции М-модные изображения принимаются с интервалом, равным 1 минуте и пяти минутам, и потом до 30 минут. Инъекция болюса (0,5-5 мг/кг) или инфузия осуществляется через катетер в вену хвоста. Параметры инфузии определяются по фармакокинетическим профилям соединений. Для инфузии через катетер в вену хвоста животные получили 1-минутную нагружающую дозу, за которой немедленно следовала 29-минутная доза инфузии. Нагружающая доза рассчитывалась следующим путем: (целевая концентрация × установившийся объем распределения). Концентрация поддерживающей дозы определялась следующим образом: (целевая концентрация × клиренс). Соединения составляют в 25% векторе кавитрон для протоколов инфузии и болюса. Для определения концентрации соединений в плазме берутся пробы крови.

Пример 15

Гемодинамика нормальных животных и животных с сердечной недостаточностью. Животным делали анестезию изофлураном и поддерживали их в наркотическом состоянии, а затем брили для проведения катетеризации. Разрез сделан в области шеи, и правую сонную артерию очищали и выделяли. 2 French Millar Micro-tip Pressure Catheter (Миллар Инструмент (Millar Instruments), Хьюстон, Техас) канюлировали в правую сонную артерию и пропускали за аорту и в левый желудочек. Непрерывно считывалось конечное диастолическое давление, $\max \pm dp/dt$, систолическое давление и частота сердечных сокращений, при этом вводилось соединение или вектор. Измерения регистрировались и анализировались с использованием программ PowerLab и Chart 4 (ADInstruments, Mountain View, CA). Измерения гемодинамики выполнялись при выбранной концентрации вводимого соединения. Пробы крови брались для определения концентрации соединений в плазме.

Пример 16

Модель окклюзии левой коронарной артерии при конгестивной сердечной недостаточности

Животные. В данном эксперименте использовали самцов крыс Sprague Dawley SD (220-225 г; Чарльз Ривер). Животные свободно допускались к воде и коммерческой диете грызунов в стандартных лабораторных условиях. Комнатная температура поддерживалась на уровне 20-23°C, и режим освещения в комнате был циклическим: 12 ч свет и 12 ч затемнение. Перед исследованиями животные акклиматизировались к условиям лаборатории в течение 5-7 дней. Перед операцией животным не давали есть в течение ночи.

Процедура окклюзии. Животным делали анестезию кетамин/ксилазином (95 мг/кг и 5 мг/кг) и их интубировали с помощью модифицированного внутривенного катетера 14-16 калибра. Уровень анестезии проверялся надавливанием на палец ноги. Температура тела поддерживалась на уровне 37°C при использовании греющего

одеяла. Область операции клипировалась и зачищалась. Животное помещалось в положение лежа на правом боку и первоначально помещалось на вентилятор с максимальным давлением при вдохе 10-15 см водного столба и при частоте дыхания 60-110 дыханий в минуту. Животным с помощью вентилятора подавался 100% кислород. Область операции очищалась хирургической щеткой и спиртом. Разрез делали между 4 и 5 ребром. Чтобы добраться до межреберных мышц, аккуратно рассекали подлежащие мышцы так, чтобы не затронуть боковую грудную вену. В грудную клетку проникали между 4 и 5 ребрами, и для обеспечения визуализации сердца разрез расширяли. Чтобы оголить сердце, открывали перикард. Вокруг левой коронарной артерии около ее начала, в месте контакта с левым краем артериального конуса, на расстоянии примерно 1 мм от вставки ушка левого предсердия с помощью тонкой иглы пропускали шелковую нить 6-0. Левая коронарная артерия перевязывалась нитью, которая затягивалась узлом вокруг артерии ("LCL"). Контрольным животным делали то же самое, за исключением того, что нить не затягивали узлом. Разрез закрывали тремя слоями. Крысе делали искусственную вентиляцию легких, пока она не начинала дышать самостоятельно. Крысы экстубировались и пробуждались на электрогрелке. Для послеоперационной анальгезии животные получали бупренорфин (0,01-0,05 мг/кг SQ). После пробуждения они возвращались в свою клетку. Животные контролировались ежедневно на наличие признаков инфекции или заболеваний. Инфицированные или умирающие животные подвергались эвтаназии. Животных взвешивали один раз в неделю.

Анализ эффективности. Приблизительно спустя восемь недель после операции по поводу инфаркта крысы сканировались в поисках симптомов инфаркта миокарда с применением эхокардиографии. В экспериментах на определение эффективности использовались только животные с пониженным фракционным укорочением по сравнению с контрольными крысами. Во всех экспериментах участвуют четыре группы, контрольная симуляция + вектор, контрольная симуляция + соединение, LCL + вектор и LCL + соединение. Через 10-12 недель после LCL крысам делали инфузию при выбранной концентрации вводимого соединения. Как и прежде, пять преддозовых М-модных изображений принимаются с 30-секундным интервалом перед инфузией соединения, и М-модные изображения принимаются с интервалами от 30 с до 10 минут и каждую минуту или с интервалом пять минут после этого. Фракционное укорочение определяется по М-модным изображениям. Сравнения преддозового фракционного укорочения и лечения с помощью соединения выполняются с помощью ANOVA и post-hoc Student - Newman - Keuls. Животным позволяли восстановиться и в течение 7-10 дней животным снова делали инфузию соединений при использовании гемодинамического протокола для определения изменений гемодинамики соединений при сердечной недостаточности у животных. В конце инфузии крыс умерщвляли и взвешивали их сердца.

При тестировании в соответствии с описанием, данным в примерах 10-16, показано, что описываемые здесь химические структурные элементы обладают требуемой активностью.

При том, что настоящее изобретение описано со ссылкой на особые примеры осуществления, специалисты должны понимать, что допустимы различные изменения и различные эквиваленты без отступления от объема и сущности настоящего изобретения. Кроме того, могут выполняться различные модификации для того, чтобы приспособить специфическую ситуацию, материал, композицию, технологию, этап технологии или этапы к цели, объему и сущности настоящего изобретения. Все

модификации не выходят за границы объема настоящего изобретения. Все патенты и публикации, процитированные выше, тем самым включены в список противопоставленных документов.

Пример 17

Сократительная способность сердца ин-витро и ин-виво на крысиной модели сердечной недостаточности

Анализ миофибриллы используется для идентификации соединений (активаторов миозина), которые непосредственно активируют аденозинтрифосфатазу кардиального миозина.

Затем определялся клеточный механизм действия, ин-виво кардиальная функция крыс Sprague

Dawley (SD) и эффективность соединения для крыс SD с сердечной недостаточностью. При использовании стратегии выделения краев и временного повышения кальция с использованием кардиальных миоцитов взрослых крыс, нагруженных зондом Fura-2, количественно определялась сократительная способность клеток. Клеточная сократительная способность увеличивалась относительно базового значения в течение 5 минут воздействия активного соединения ($0,2 \mu\text{M}$), при этом не изменялось временное повышение кальция. Сочетание активного соединения с изопротеренолом ($\square$ - адренергический агонист) должно приводить только к дополнительному увеличению сократительной способности без дальнейшего изменения временного повышения кальция, что говорит о том, что активное соединение не ингибирует путь PDE. Количественно определялась ин-виво функция сокращения у крыс SD под анестезией при использовании эхокардиографии (М-мода), и одновременно измерялось давление. Крысам SD делается инфузия вектора или активного соединения ($0,25\text{--}2,5 \text{ мг/кг/ч}$). Активное соединение должно увеличить фракционное укорочение (FS) и фракцию выброса (EF) дозозависимым образом без существенных изменений периферического кровяного давления или частоты сердечных сокращений, за исключением самой большой дозы. Крысы с определенной сердечной недостаточностью, вызванной левым коронарным лигированием, или крысы с ложным лечением могут иметь сходные и значительные увеличения FS и EF при лечении активным соединением ($0,7\text{--}1,2 \text{ мг/кг/ч}$). Подводя итог вышеизложенному, можно сказать, что активное соединение увеличивает сократительную способность сердца, не увеличивая временное повышение кальция, и эффективно для крысиной модели сердечной недостаточности, что указывает на то, что активное соединение может оказать полезный терапевтический эффект при лечении сердечной недостаточности человека.

Пример 18

Фармакология

Фармакология, по крайней мере, одного химического структурного элемента, описанного здесь, исследована на выделенных кардиальных миоцитах взрослых крыс, крысах под анестезией, и на моделях сердечной недостаточности у бодрствующих собак, вызванной инфарктом миокарда, совмещенным с быстрой желудочковой стимуляцией. Активное соединение увеличивает сократительную способность кардиального миоцита ($\text{EC}_{20}=0,2 \text{ M}$), но не увеличивает величину или изменяет кинетику временного повышения кальция при концентрациях до 10 M в миоцитах, нагруженных Fura-2. Активное соединение (30 M) не ингибирует фосфодиэстеразу типа 3.

У крыс под анестезией активное соединение увеличивает эхокардиографическое

фракционное укорочение с 45 5,1% до 56 4,6% после 30-минутной инфузии при 1,5 мг/кг/ч (n=6, p<0,01).

У собак с сердечной недостаточностью в сознании активное соединение (0,5 мг/кг болюса, затем 0,5 мг/кг/ч i.v. в течение 6-8 часов) увеличивают фракционное укорочение на 74 7%, минутный сердечный выброс на 45 9% и ударный объем на 101 19%. Частота сердечных сокращений уменьшается на 27 4%, и левое предсердное давление падает от 22 2 мм рт.ст. до 10 2 мм рт.ст. (p<0,05 всего). Кроме того, ни среднее артериальное давление, ни коронарный кровоток значительно не изменяются. Диастолическая функция не нарушается при этой дозе. Нет значительных изменений в группе, обработанной вектором. Активное соединение улучшает кардиальную функцию, и поэтому полагают, что соединения этого класса могут быть полезны больным с сердечной недостаточностью.

Пример 19

Фармацевтическая композиция

Фармацевтическое соединение для внутривенного назначения готовится следующим образом.

1 мг/мл (как свободная основа) раствора IV с вектором, являющимся лимонной кислотой (50 мМ), при этом pH с помощью NaOH доводится до 5,0:

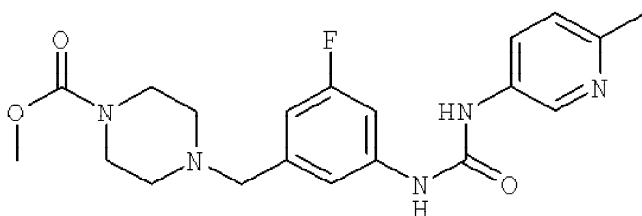
Соединение	Единичная формула (мг/мл)
Активный агент	1,00
Лимонная кислота	10,51
Гидроксид натрия	В количестве, подходящем для доведения до pH 5,0
Вода для инъекции (WFI)	В количестве, подходящем для доведения до 1 мл

*Все другие компоненты, кроме активного соединения, соответствуют требованиям USP/Ph. Eur.

Подходящий сосуд заполняется WFI приблизительно на 5% основного объема раствора. Лимонная кислота (10,51 г) взвешивается, добавляется в сосуд и перемешивается, чтобы получить 1 М лимонной кислоты. Активное средство (1,00 г) взвешивается и растворяется в 1 М раствора лимонной кислоты. Получаемый раствор переливается в большой подходящий сосуд, и WPT добавляется приблизительно до 85% основного объема раствора. Уровень pH основного раствора измеряется и с помощью 1 N NaOH доводится до 5,0. Раствор с помощью WFI доводится до своего заключительного объема (1 литр).

Формула изобретения

1. Соединение, представляющее собой метил 4-[(3-фторо-5{[(6-метил(3-пиридил)амино]карбониламино}-фенил)метил]пиперазинкарбоксилат



или его фармацевтически приемлемую соль.

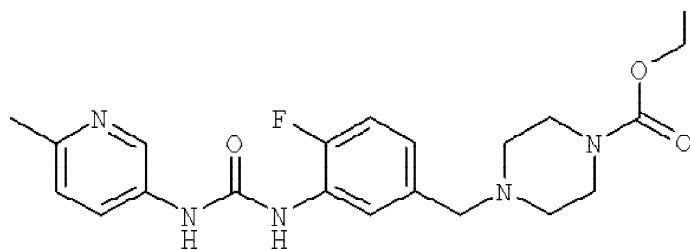
2. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

3. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.

6. Соединение, представляющее собой этил 4-[(4-фторо-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}фенил)-метил]пиперазинкарбоксилат



или его фармацевтически приемлемую соль.

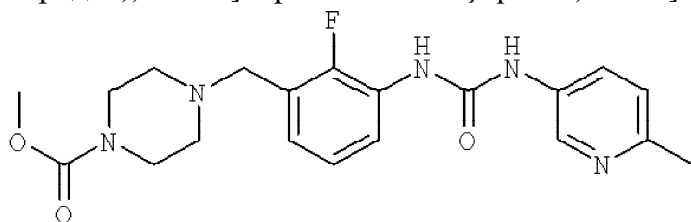
7. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

8. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.6, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.

11. Соединение, представляющее собой метил 4-[(2-фторо-3-[(6-метил(3-пиридил))амино]карбониламино}-фенил)метил]пиперазинкарбоксилат



или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

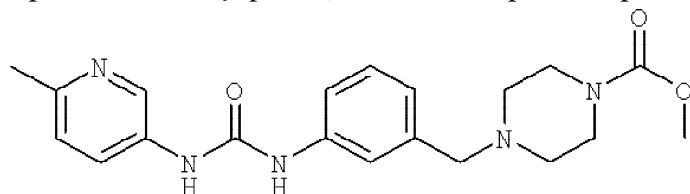
13. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.11, или его фармацевтически приемлемой

соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.

16. Соединение, представляющее собой метил 4-[(3-[[[(6-метил-3-пиридил)амино] карбониламино} фенил)-метил]пиперазинкарбоксилат



или его фармацевтически приемлемую соль.

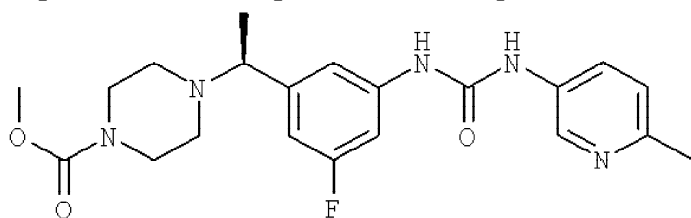
17. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

18. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.16, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

20. Способ по п.18, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.

21. Соединение, представляющее собой метил 4-[(1S)-1-(5-фторо-3-[[[(6-метил-3-пиридил)амино] карбониламино}-фенил)этил]пиперазинкарбоксилат



или его фармацевтически приемлемую соль.

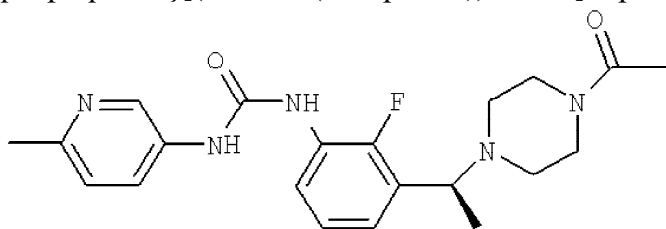
22. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

23. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.21, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по пункту 23, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

25. Способ по пункту 23, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.

26. Соединение, представляющее собой N-{3-[(1S)-1-(4-ацетилпиперазинил)этил]-2-фторофенил}[(6-метил(3-пиридил))амино]карбоксамид



или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения сердечной недостаточности, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или адъювант и соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве.

28. Способ лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.27, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является конгестивной сердечной недостаточностью.

30. Способ по п.28, отличающийся тем, что сердечная недостаточность является систолической сердечной недостаточностью.