



(19)

**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 020439

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: **2014.11.28**
- (21) Номер заявки: **201000554**
- (22) Дата подачи: **2008.10.13**

- (51) Int. Cl. *C07D 239/42* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

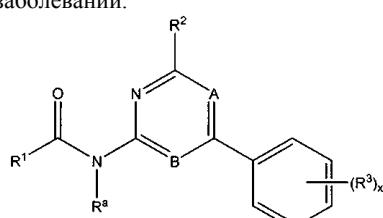
(54) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ

- (31) **60/998,821**
(32) **2007.10.12**
(33) **US**
(43) **2011.04.29**
(86) **PCT/EP2008/063715**
(87) **WO 2009/047359 2009.04.16**
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

- (72) Изобретатель:
**Алльгайер Ханс, Аугустин Мартин,
Мюллер Анке, Цайтльманн Лутц,
Марквардт Андреас (DE), Плейсс Майкл
А. (US), Хайзер Ульрих, Нистрой Андре
Йоганнес (DE)**
- (74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис
Р.А., Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)**

- (56) MUIJLWIJK-KOEZEN VAN J.E. ET AL.: "Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel class of Adenosine Receptor Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 44, no. 5,

- (57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 , R^3 , x , A , B и R^a имеют значения, указанные далее, которые являются ингибиторами циклинзависимых киназ и пригодны для предотвращения и/или лечения любого типа боли, воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

**B1****020439****020439****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ингибиторам циклинзависимых киназ и их терапевтическим применением. Кроме того, изобретение относится к способам предотвращения и/или лечения любого типа боли, воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний, которые включают введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимых киназ.

Предпосылки создания изобретения

Циклинзависимые протеинкиназы ("CDK") представляют собой семейство хорошо консервативных ферментов, которые выполняют в клетке важные роли, такие как регуляция клеточного цикла и контролирование транскрипции (Science 1996, т. 274:1643-1677; Ann. Rev. Cell Dev. Biol., 1997, 13:261-291).

Некоторые представители семейства, такие как CDK1, 2, 3, 4 и 6, регулируют переход между различными фазами клеточного цикла, такие как продвижение от стадии покоя в G1 (промежуток между митозом и началом репликации ДНК для нового цикла деления клеток) до S (периода активного синтеза ДНК) или продвижение от G2 до M фазы, в которых происходит активный митоз и деление клетки. Другие представители этого семейства белков, включая CDK7, 8 и 9, регулируют ключевые точки в транскрипционном цикле, тогда как CDK5 принимает участие в нейрональной и секреторной клеточной функции.

CDK комплексы образуются путем ассоциации регуляторной циклиновой субъединицы (например, циклин A, B1, B2, D1, D2, D3 и E) и катализитической киназной субъединицы (например, cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5 и CDK6). Как следует из названия, CDK проявляют абсолютную зависимость от циклиновой субъединицы для фосфорилирования их целевых субстратов, и различные пары киназ/циклин действуют посредством регуляции прохождения через специфические стадии клеточного цикла.

CDK9 в ассоциации с ее циклиновыми партнерами (циклин T1, T2a, T2b или K) составляют катализический компонент положительного P-TEFb протеинкиназного комплекса, который функционирует на элонгационной фазе транскрипции путем фосфорилирования карбоксил-концевого домена (CTD) наибольшей субъединицы РНК-полимеразы II. P-TEFb действует во взаимодействии с положительным транскрипционным фактором NF κ B, а также отрицательными транскрипционными факторами, таким образом преодолевая блокирование транскрипционной элонгации (Liu и Herrmann, 2005).

Известно, что нарушение регуляции клеточного цикла, которое является одной из основных характеристик опухолевых клеток, тесно связано с генетическим изменением и нарушением регуляции CDK и их регуляторов, подтверждая тот факт, что ингибиторы CDK могут быть полезными в качестве лекарственных средств при пролиферативных заболеваниях, таких как злокачественное новообразование. Таким образом, при лечении рака особый интерес представляют небольшие молекулы ингибиторов, нацеленные на CDK (Current Opinion in Pharmacology, 2003(3): 362-370). Способность ингибировать осуществление клеточного цикла подтверждает общую роль небольших молекул ингибиторов CDK в качестве лекарственных средств при пролиферативных заболеваниях, таких как злокачественное новообразование. Несмотря на то что ингибирование связанных с клеточным циклом CDK, очевидно, релевантно при онкологических применениях, это может не являться аргументацией для ингибирования РНК-полимераза-регулирующих CDK. В последнее время ингибирование CDK9/циклин T-функции было связано с предотвращением репликации ВИЧ и открытие новой биологии CDK, следовательно, сохраняет открытыми новые терапевтические показания для CDK ингибиторов (Sausville, E.A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37), таких как, например, вирусные инфекции (WO 02/100401). CDK ингибиторы могут, вероятно, также применяться для лечения других состояний, таких как, в частности, иммунологические заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Описано более чем 50 фармакологических ингибиторов CDK, некоторые из них обладают эффективной противоопухолевой активностью (Current Opinion in Pharmacology, 2003(3): 362-370). Всесторонний обзор относительно известных ингибиторов CDK можно найти в Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42(19):2122-2138.

Применение производных 2-анилино-4-фенилпиримидина в качестве ингибиторов циклинзависимой киназы для лечения, например, злокачественного новообразования описано в WO 2005/012262. Кроме того, производные 2-пиридиниламино-4-тиазолилпиримидина для лечения злокачественного новообразования и др. было описано в WO 2005/012298. Применение 4,5-дигидротиазоло, оксазоло и имидазоло[4,5-h]хиназолин-8-иламинов в качестве ингибиторов протеинкиназы известно из WO 2005/005438. Кроме того, производные индолиона и производные индирубина, которые применяются в качестве ингибиторов циклинзависимой киназы, описаны в WO 02/081445 и WO 02/074742. Дополнительно, CDK ингибиторы для различных терапевтических показаний описаны в WO 2005/026129.

Известные CDK ингибиторы могут классифицироваться согласно их способности ингибировать CDK или согласно их селективности к специфической CDK. Флавопиридол, например, действует в качестве "панорамного" CDK антагониста и не обладает предпочтительной селективностью к специфической CDK (Current Opinion in Pharmacology, 2003(3): 362-370). Известно, что ингибиторы CDK на основе пу-

рина, такие как оломуцин, росковитин, пурванололы, и CGP74514A обладают повышенной селективностью к CDK1, 2 и 5, но не проявляют ингибирующее действие по отношению к CDK4 и 6 (Current Opinion in Pharmacology, 2003(3): 362-370). Кроме того, было показано, что ингибиторы CDK на основе пурина, такие как росковитин, могут проявлять антиапоптотические действия в нервной системе (Pharmacol. Ther. 2002, 93:135-143) или предотвращать гибель нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (Biochem. Biophys Res. Commun 2002 (297): 1154-1158; Trends Pharmacol. Sci 2002 (23):417-425).

Принимая во внимание огромный потенциал нацеливания CDK для лечения состояний, таких как пролиферативные, иммунологические, инфекционные, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, разработка небольших молекул в качестве селективных ингибиторов предпочтительных CDK является желательной целью.

Настоящее изобретение обеспечивает новые небольшие молекулы ингибиторов циклинзависимых киназ, таких как CDK9. Подходящие, указанные небольшие молекулы ингибиторов проявляют селективность при ингибиравании предпочтительной CDK, в особенности CDK9. Указанные небольшие молекулы ингибиторов могут обладать терапевтической полезностью для лечения состояний, таких как пролиферативные, иммунологические, нейродегенеративные, инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, неожиданно было обнаружено, что небольшие молекулы ингибиторов согласно настоящему изобретению проявляют благоприятное действие при лечении воспалительных заболеваний и боли.

Современные способы лечения воспалительных заболеваний и любого типа боли только частично эффективны, и многие также могут вызывать истощающие или опасные побочные действия. Например, многие обыкновенные аналгетики, используемые для лечения тяжелой боли, индуцируют истощающие побочные действия, такие как тошнота, головокружение, запор, угнетение дыхания и когнитивную дисфункцию (Brower, 2000).

Несмотря на то что уже доступно большое количество улучшенных лекарственных средств, таких как ненаркотические аналгетики, опиоидные аналгетики, блокаторы кальциевых каналов, миорелаксанты, и системные кортикоэстериоиды, но указанные лечения остаются только эмпирическими и, хотя они могут облегчать симптомы боли, но они не приводят к полному облегчению в большинстве случаев. Это также происходит вследствие того, что механизмы, лежащие в основе развития различных типов боли, до сих пор плохо изучены. Исследователи находятся только на начальном этапе понимания сложности и разнообразия сигнальных систем, используемых для высвобождения нервных импульсов для каждого типа боли.

В целом, боль определяется как неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с фактическим или возможным повреждением ткани, или описывается в виде такого поражения согласно Международной ассоциации исследования боли (International Association for the Study of Pain (IASP)). Более конкретно, боль может проявляться в виде острой или хронической боли.

Острая боль продолжается в течение коротких периодов времени, обычно менее одного месяца, и связана с переходящими нарушениями. Она представляет собой естественную ответную реакцию организма для уведомления хозяина о физиологическом или биохимическом изменении, которая может привести к дальнейшему поражению в течение короткого периода времени. Она ощущается, когда пагубные стимулы активируют высокий порог механических и/или термальных болевых рецепторов в периферических нервных окончаниях и вызванные потенциалы действия в тонких миелиновых (А_δ) и/или немиелиновых (С) афферентных нервных волокнах достигают коры головного мозга. Указанные пагубные стимулы могут возникать вследствие повреждения, хирургического вмешательства, болезни, травмы или болезненных медицинских процедур. Острая боль обычно исчезает, если вылечить или подлечить причину, лежащую в основе боли. Однако невылеченная острая боль может приводить к проблемной хронической боли, которая может приводить к продолжительному пребыванию в больнице, повторным госпитализациям, визитам в клиники для амбулаторных пациентов и отделениям неотложной медицинской помощи и повышению стоимости здравоохранения.

В отличие от острой боли хроническая боль сохраняется в течение длительного времени после излечения начального поражения и часто распространяется в другие части организма с различными патологическими и психиатрическими последствиями. Хроническая соматическая боль возникает вследствие воспалительных ответных реакций на травму в периферических тканях (например, ущемление нерва, хирургические вмешательства, злокачественное новообразование или артрит), что приводит к гиперсensiбилизации болевых рецепторов и интенсивному ужесточению болевых реакций на нормально невредные стимулы (гиперальгезия). Хроническая боль является продолжительной и рецидивирующей, и ее интенсивность колеблется от умеренной до тяжелой инвалидизирующей боли, что может существенно уменьшать качество жизни.

В настоящее время хроническую боль лечат с помощью общепринятых аналгетиков, таких как НПВС (ибuproфен, напроксен), ингибиторы Cox-2 (целекоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб) и опиаты (кодеин, морфин, тебаин, папаверин, носкапин). Однако для многих пациентов эти лекарственные средства не обеспечивают достаточного облегчения боли.

Другой подтип боли, воспалительная боль, может проявляться в виде острой или хронической боли. Воспалительная боль опосредуется вредными стимулами, такими как медиаторы воспаления (например, цитокины, такие как TNF α , простагландины, вещество P, брадикинин, пурины, гистамин и серотонин), которые высвобождаются после повреждения ткани, заболевания или воспаления и воздействия других вредных стимулов (например, тепловых, механических или химических стимулов). Дополнительно, цитокины и факторы роста могут оказывать влияние на фенотип и функцию нейронов (Besson, 1999). Эти медиаторы обнаруживаются болевыми рецепторами (чувствительными нервными окончаниями), которые расположены в периферических тканях. Указанные болевые рецепторы чувствительны к вредным стимулам (например, механическим, тепловым или химическим), которые при продолжающемся воздействии будут вызывать поражение ткани (Koltzenburg, 2000). Специфическим классом так называемых С-болевых рецепторов является класс "молчащих" болевых рецепторов, которые не отвечают на механические или тепловые стимулы любой интенсивности, но активируются только в присутствии воспаления.

Современные подходы лечения главным образом воспалительной боли нацелены на ингибиование цитокинов (например, IL1 β) и подавление провоспалительных TNF α . Современные улучшенные антицитокиновые/анти-TNF α лечения основаны на химерных антителах, таких как инфликсимаб и этанерцепт, которые уменьшают количество циркулирующего TNF α в кровотоке. TNF α является одним из наиболее важных медиаторов воспаления, который индуцирует синтез важных ферментов, таких как COX-2, MMP, iNOS, cPLa $_2$ и другие. Тем не менее, главным препятствием этих "биологических средств" остается их иммуногенный потенциал с сопутствующей потерей эффективности и их кинетики, что приводит к более или менее дискретным уменьшениям "все или ничего" циркулирующего TNF α . Это последнее воздействие может приводить к тяжелым иммуносупрессивным побочным действиям.

Отличная форма хронической боли, невропатическая (или нейрогенная) боль возникает вследствие нарушения функции периферического или центрального нерва и включает различные состояния, которые отличаются этиологией, а также локализацией. В целом причины невропатической боли разные, но характеризуются общим симптомом поражения периферических нервов или компонентов центральных путей. Причинными факторами могут быть метаболическое, вирусное или механическое патологическое изменение нерва. Полагают, что невропатическая боль поддерживается аберрантными соматосенсорными процессами в периферической нервной системе, ЦНС или обеих. Невропатическая боль непосредственно не связана со стимуляцией болевых рецепторов, но, вместо этого, полагают, что она возникает вследствие, например, гиперсенсибилизации глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах в сером веществе (дорзальный рог спинного мозга).

Невропатическая боль связана с такими состояниями, как дегенерация нервов при диабете и постгерпетической невралгии (опоясывающий лишай). Состояния невропатической боли развиваются вследствие различных заболеваний и состояний, включая диабет, СПИД, рассеянный склероз, ампутированные конечности и фантомную боль после ампутации, невропатию, связанную со злокачественным новообразованием, постгерпетическую невралгию, травматическое поражение нервов, ишемическую невропатию, сдавливание нерва, удар, повреждение спинного мозга.

Терапия невропатической боли остается основной клинической проблемой, частично вследствие недостаточного понимания механизмов, вовлеченных в развитие и поддержание невропатической боли. Многие существующие аналгетики неэффективны для лечения невропатической боли и большинство современных наркотических и ненаркотических лекарственных средств не контролируют боль. Современная клиническая практика охватывает применение различных классов лекарственных средств для лечения невропатической боли, например противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты и системные местные анестетики. Тем не менее, обычным исходом такого лечения является частичное или недостаточное облегчение боли и в некоторых случаях побочные действия таких лекарственных средств превосходят их клиническую пользу. Широко распространено мнение, что классические аналгетики обладают незначительной эффективностью или неэффективны для лечения невропатической боли. Были проведены несколько клинических исследований, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или опиатов для лечения невропатической боли, но полученные в них результаты свидетельствуют о том, что НПВС обладают незначительной эффективностью или неэффективны, а опиаты действуют только в высоких дозах. В обзоре, анализирующем контролированные клинические данные относительно периферической невропатической боли (PNP) (Pain, ноябрь 1997 г., 73(2), 123-39) указано, что НПВС, вероятно, неэффективны в качестве аналгетиков для PNP и отсутствуют данные многолетних наблюдений, подтверждающие аналгетическую эффективность любого лекарственного средства.

Доступные обезболивающие лекарственные средства часто вызывают недостаточное облегчение боли. Хотя трициклические антидепрессанты и некоторые противоэпилептические лекарственные средства, например габапентин, ламотригин и карбамазепин, эффективны для некоторых пациентов, остается большая неудовлетворенная потребность в эффективных лекарственных средствах для лечения этих состояний.

В заключение, существует большая неудовлетворенная потребность в безопасных и эффективных

методах лечения воспалительных заболеваний и лечения боли, в частности хронической воспалительной и невропатической боли.

Определения

Для всего описания и формулы изобретения выражение "алкил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{1-12} алкильную группу, подходящую C_{1-6} алкильную группу, например C_{1-4} алкильную группу. Алкильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными. Подходящие алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил), гексил (например, н-гексил), гептил (например, н-гептил) и октил (например, н-октил). Выражение "алк", например, в выражениях "алкокси", "галоалкил" и "тиоалкил" должно истолковываться в соответствии с определением "алкил". Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси), бутокси (например, н-бутокси), пентокси (например, н-пентокси), гексокси (например, н-гексокси), гептокси (например, н-гептокси) и октокси (например, н-октокси). Примерами тиоалкильных групп является метилтио-. Примерами галоалкильных групп является фторалкил, например CF_3 .

Выражение "алкенил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{2-12} алкенильную группу, подходящую C_{2-6} алкенильную группу, например C_{2-4} алкенильную группу, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь в любом желательном положении и не содержит любых тройных связей. Алкенильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными. Примеры алкенильных групп, включающих одну двойную связь, включают пропенил и бутенил. Примеры алкенильных групп, включающих двойные связи, включают пентадиенил, например (1E,3E)пентадиенил.

Выражение "алкинил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{2-12} алкинильную группу, подходящую C_{2-6} алкинильную группу, например C_{2-4} алкинильную группу, которая содержит по меньшей мере одну тройную связь в любом желательном положении и также может содержать или может не содержать одну или несколько двойных связей. Алкинильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными. Примеры алкинильных групп включают пропинил и бутинил.

Выражение "алкилен" представляет собой цепь формулы $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число, например 1-5, если специально не указано иначе.

Выражение "циклоалкил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{3-10} циклоалкильную группу (то есть 3-10 кольцевых атомов углерода), более подходящие C_{3-8} циклоалкильную группу, например C_{3-6} циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Наиболее подходящим количеством кольцевых атомов углерода является от трех до шести.

Выражение "циклоалкенил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{5-10} циклоалкенильную группу (то есть 5-10 кольцевых атомов углерода), более подходящие C_{5-8} циклоалкенильную группу, например C_{5-6} циклоалкенильную группу. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Наиболее подходящим количеством кольцевых атомов углерода является от пяти до шести.

Выражение "карбоциклик", если специально не указано иначе, представляет собой любую кольцевую систему, в которой все кольцевые атомы являются атомами углерода и которые содержат от трех до двенадцати кольцевых атомов углерода, подходящие от трех до десяти атомов углерода и более подходящие от трех до восьми атомов углерода. Карбоциклические группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными, но не включают ароматические кольца или неароматические кольца, сопряженные с ароматическими кольцами. Примеры карбоциклических групп включают моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, в частности моноциклические и бициклические кольцевые системы. Другие карбоциклические группы включают мостиковые кольцевые системы (например, бицикло[2.2.1]гептенил). Специфическим примером карбоциклической группы является циклоалкильная группа. Дальнейшим примером карбоциклической группы является циклоалкенильная группа.

Выражение "гетероциклик", если специально не указано иначе, относится к карбоциклической группе, где один или несколько (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O. Специфическим примером гетероциклической группы является циклоалкильная группа (например, циклопентил или более предпочтительно циклогексил), где один или несколько (например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, в особенности 1) кольцевых атомов заменены гетероатомами, выбранными из N, S или O (в особенности N или O). Примеры гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают пирролидин, тетрагидрофуран и пиперидин, и примеры гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают морфолин и пиперазин. Дальнейшим специфическим примером гетероциклической группы является циклоалкенильная группа (например, циклогексенильная группа), где один или несколько (например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, в особенности) кольцевых атомов заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O (в частности, N или O). Примером такой группы является дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил).

Выражение "арил", если специально не указано иначе, представляет собой C_{6-12} арильную группу, подходящую C_{6-10} арильную группу, более подходящую C_{6-8} арильную группу. Арильные группы будут содержать по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, одно, два или три кольца), но также

они могут содержать дополнительные кольца, которые являются неароматическими. Примером типичной арильной группы с одним ароматическим кольцом является фенил. Примером типичной арильной группы с двумя ароматическими кольцами является нафтил. Фенил, сопряженный с C₅₋₈карбоциклизом (подходяще C₅₋₆карбоциклиз) (например, индан), также является примером арила.

Выражение "гетероарил", если специально не указано иначе, представляет собой арильный остаток, где один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4, подходяще 1, 2 или 3) кольцевых атомов заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O, или еще 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4, подходяще 1, 2 или 3) кольцевых атомов, выбранных из N, S и O. Примеры моноциклических гетероарильных групп, имеющих один гетероатом, включают 5-членные кольца (например, пиррол, фуран, тиофен) и 6-членные кольца (например, пиридин, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил). Примеры моноциклических гетероарильных групп, имеющих два гетероатома, включают 5-членные кольца (например, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, такой как имидазол-1-ил, имидазол-2-ил имидазол-4-ил); 6-членные кольца (например, пиридин, пиридин, пиразин). Примеры моноциклических гетероарильных групп, имеющих три гетероатома, включают 1,2,3-триазол и 1,2,4-триазол. Примеры моноциклических гетероарильных групп, имеющих четыре гетероатома, включают тетразол. Примеры бициклических гетероарильных групп включают индол (например, индол-6-ил), бензофуран, бензтиофен, хинолин, изохинолин, индазол, бензимидазол, бентиазол, хиназолин и пурин. Фенил, сопряженный с гетероциклизом (например, бензо-1,3-диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо-1,4-диоксин-6-ил), также является примером гетероарила. Подходяще гетероатом или гетероатомы являются членами ароматического кольца.

Выражение "-алкилкарбоциклиз", если специально не указано иначе, представляет собой карбоциклизильный остаток, который связан с помощью алкиленового компонента, например C₁₋₄алкиленового компонента.

Выражение "-алкилгетероциклиз", если специально не указано иначе, представляет собой гетероциклизильный остаток, который связан с помощью алкиленового компонента, например C₁₋₄алкиленового компонента.

Выражение "-алкиларил", если специально не указано иначе, представляет собой арильный остаток, который связан с алкиленовым компонентом, например C₁₋₄алкиленовым компонентом.

Выражение "-алкилгетероарил", если специально не указано иначе, представляет собой гетероарильный остаток, который связан с помощью алкиленового компонента, например C₁₋₄алкиленового компонента.

Термин "галоген" или "гало" включает фтор (F), хлор (Cl) и бром (Br).

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Стереоизомеры.

Все возможные стереоизомеры заявленных соединений включены в настоящее изобретение.

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиальный центр, то они соответственно могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или больше хиальных центров, то они дополнительно могут существовать в виде диастереомеров. Подразумевается, что все такие изомеры и их смеси охватываются объемом настоящего изобретения.

Приготовление и выделение стереоизомеров.

Если способы получения соединений в соответствии с изобретением приводят к получению смесей стереоизомеров, то эти изомеры могут быть разделены с помощью обычных методик, таких как препаративная хроматография. Соединения могут быть приготовлены в рацемической форме, или отдельные энантиомеры могут быть приготовлены либо путем энантиоспецифического синтеза либо путем разделения. Соединения могут быть разделены на их составляющие энантиомеры, например, с помощью стандартных методик, таких как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винная кислота с последующей фракционированной кристаллизацией и регенерацией свободной основания. Соединения также могут быть разделены путем образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хиального вспомогательного вещества. Альтернативно, соединения могут быть разделены, используя хиальную ВЭЖХ колонку.

Фармацевтически приемлемые соли.

В связи с близким родством между свободными соединениями и соединениями в форме их солей или сольватов, всякий раз при упоминании соединения в этом контексте также подразумевается соответствующая соль, сольват или полиморф при условии, что такое возможно или приемлемо в данных обстоятельствах.

Сольваты.

Некоторые соединения могут образовывать сольваты с водой (то есть гидраты) или общепринятыми органическими растворителями, и такие сольваты также подпадают под объем настоящего изобретения. Соединения, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, используемые для их кристаллизации.

Соли и сольваты соединений формулы (I) и их физиологически функциональные производные, ко-

торые пригодны для применения в медицине, представляют собой вещества, в которых противоион или ассоциированный растворитель является фармацевтически приемлемым. Тем не менее, соли и сольваты, имеющие фармацевтически неприемлемые противоионы или связанные растворители, подпадают под объем настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных продуктов для приготовления других соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Подходящие соли в соответствии с изобретением включают соли, образованные как с органическими, так и с неорганическими кислотами, или основания. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, образованные с соляной, бромисто-водородной, серной, азотной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, трифтруксусной, трифенилуксусной, сульфаминовой, сульфаниловой, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, яблочной, миндалевой, глутаминовой, аспарагиновой, щавелево-уксусной, метансульфоновой, этансульфоновой, арилсульфоновой (например, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, нафталинсульфоновой или нафталиндисульфоновой), салициловой, глутаровой, глюконовой, трикарбалильной, коричной, замещенной коричной (например, фенил-, метил-, метокси- или галозамещенной коричной, включая 4-метил и 4-метоксикоричную кислоту), аскорбиновой, олеиновой, нафтоиной, гидроксиафтоиной (например, 1- или 3-гидрокси-2-нафтоиной), нафталинакриловой (например, нафталин-2-акриловой), бензойной, 4-метоксибензойной, 2- или 4-гидроксибензойной, 4-хлорбензойной, 4-фенилбензойной, бензолакриловой (например, 1,4-бензодиакриловой), изетионовой кислотами, перхлорной, пропионовой, гликолевой, гидроксиэтансульфоновой, памоевой, циклогексансульфаминовой, сахариновой и трифтруксусной кислотами, предпочтительно соляной. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин и N-метил-D-глюкамин.

Все формы фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты соединений согласно настоящему изобретению подпадают под объем настоящего изобретения.

Полиморфные кристаллические формы.

Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые подпадают под объем настоящего изобретения.

Пролекарства.

В объем настоящего изобретения включены пролекарства соединений согласно изобретению. В целом такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются в условиях *in vivo* в желательное терапевтически активное соединение. Следовательно, в этих случаях в способах лечения согласно настоящему изобретению термин "введение" будет охватывать лечение различных описанных нарушений с помощью пролекарственных версий одного или нескольких заявленных соединений, но которые превращаются в вышеописанное определенное соединение в условиях *in vivo* после введения субъекту. Общепринятые методики для разделения и приготовления подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", под ред. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Защитные группы.

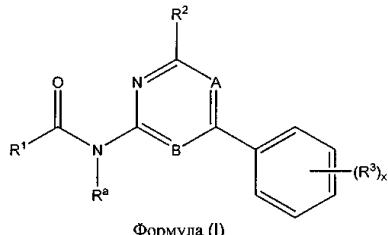
При осуществлении любого из способов приготовления соединений согласно настоящему изобретению может быть необходимым и/или желательным защищать чувствительные или реакционноспособные группы на любых представляющих интерес молекулах. Это может осуществляться с помощью общепринятых защитных групп, таких как группы, описанные в Protective Groups in Organic Chemistry, под ред. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, которые полностью включены в настоящий патент в качестве ссылки. Защитные группы могут быть удалены на удобной последующей стадии с помощью способов, известных в данной области техники.

Как используется в данном патенте, термин "композиция" охватывает продукт, содержащий заявленные соединения в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, который получается в результате прямого или опосредованного комбинирования заявленных соединений.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибиторам циклинзависимых киназ и к способам и композициям для лечения и/или предотвращения любого типа боли, воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний, включающим введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы (cdk, CDK) субъекту, который в этом нуждается.

В соответствии с изобретением обеспечивается ингибиторное соединение, которое представляет собой соединение в соответствии с общей формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, включая все его таутомеры и стереоизомеры,

где А представляет собой N и В представляет собой CH;

R^a представляет собой H или метил;

R¹ выбран из группы, включающей

C₁₋₈алкил;

-NR⁶R⁷;

R²⁰;

-C₁₋₆алкил-R²⁰;

-NR¹⁰-(C₁₋₆алкил)-NR⁶R⁷;

-NR¹⁰-(C₁₋₆алкил)-C(O)OR⁴;

-NR¹⁰R²⁰;

C₁₋₆алкил-OR²⁰;

C₁₋₆алкил-SR²⁰;

(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкил)-R²⁰;

C(O)R²⁰;

где алкильные остатки могут быть неразветвленными или разветвленными и могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из NR⁶R⁷ или азотсодержащего гетероциклического кольца;

R⁴ представляет собой H;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил-;

R¹⁰ представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R²⁰ выбран из

арила, который выбран из фенила или нафтила;

гетероарила, который выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиридинилла, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пирамидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

карбоциклила, который представляет собой C₃₋₈циклоалкильную группу;

гетероциклила, который выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридазинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, тетрагидротиопириамила, любой из которых может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, R²¹, -C₁₋₄алкил-R²¹, C₁₋₄алкил-OR²¹, OR²², -SO₂R²², -C(O)OR²², -C₁₋₄алкил-O-R²², NR¹¹C(O)OR²², NR¹¹C(O)R²², -C(O)-NR¹¹R¹², -NH-SO₂R¹⁵, NR¹¹R¹², нитро, галогена, и где R²⁰ дополнительно может быть замещен оксо;

R²¹ выбран из арила, который представляет собой фенил; гетероарила, который представляет собой пиридин или тетразол; гетероциклила, который представляет собой пиперазин; каждый из которых может быть замещен метилом, метокси или галогеном;

R²² представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой заместитель, выбранный из H или C₁₋₄алкила;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² представляет собой H;

каждый R³ независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆алкокси-, -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, -O-C₁₋₄алкилфенил, галоген;

х представляет собой число независимо выбранных R³ заместителей на фенильном кольце, которое равно 1 или 2.

Некоторые соединения, сходные с соединениями общей формулы (I), известны из уровня техники. Например, из EP 1679309 (Ono Pharmaceutical), которая охватывает антистрессовые лекарственные средства, а также такие показания, как болезнь Паркинсона, шизофрения, инфаркт миокарда. В EP 1679309 описаны некоторые соединения, которые сходны с соединениями согласно настоящему изобретению; однако эти соединения отличаются от более подходящих согласно настоящему изобретению, в которых А представляет собой N и В представляет собой CH или C(C₁₋₄алкил), поскольку они имеют конфигурацию, где атом, соответствующий А согласно настоящему изобретению, представляет собой CH, и атом, соответствующий В согласно настоящему изобретению, представляет собой N.

В WO 2004/084824 (Merck) описаны биарилзамещенные 6-членные гетероциклы в качестве блокаторов натриевых каналов. Показания включают хроническую и невропатическую боль и другие состояния, включая расстройства ЦНС. В WO 2004/084824 описаны соединения, которые сходны с более подходящими соединениями согласно настоящему изобретению, но описание не содержит сведений относительно синтеза соединений, в которых А представляет собой N и В представляет собой CH или C(C₁₋₄алкил).

В WO 2002/094825 (Banyu Pharmaceutical) описаны NPY агонисты и показания включают нарушения кровообращения, центральные заболевания, метаболические заболевания, нарушения половой и репродуктивной функции, заболевания пищеварительной системы, респираторные заболевания и др. Соединения, описанные в этом документе, отличаются от соединений согласно настоящему изобретению, так как в WO 2002/094825 описаны соединения, в которых R¹ (как определяется в настоящем патенте) представляет собой трехкольцевую систему, содержащую пиперидиновое кольцо, связанное с концевым бициклическим кольцом с помощью спирокольцевого сочетания.

В WO 2005/103022 (Transtech Pharma) описаны замещенные тиазол- и пиридин-производные в качестве модуляторов рецептора меланкортина. Показания включают злокачественное новообразование и включают сердечно-сосудистое заболевание. В WO 2005/103022 описаны некоторые соединения, которых сходны с соединениями согласно настоящему изобретению; однако эти соединения отличаются от более подходящих соединений согласно настоящему изобретению, так как эти соединения имеют А, представляющий собой CH, и В, представляющий собой N (как определяется в настоящем патенте), тогда как более подходящие соединения согласно настоящему изобретению имеют А, представляющий собой N, и В, представляющий собой CH или C(C₁₋₄алкил).

В FR 2878247 (Galderma Research & Development) описаны новые соединения, которые модулируют тип рецептора, активируемого пролифератором пероксисом подтипа гамма-рецепторов и их применение в косметических или фармацевтических композициях. Показаниями являются главным образом кожные заболевания, но также нарушения, связанные с метаболизмом липидов, такие как ожирения, и воспалительные состояния, такие как артрит, и злокачественное новообразование. Примеры, раскрытые в FR 2878247, которые наиболее сходны с соединениями согласно настоящему изобретению, отличаются от наиболее подходящих соединений согласно настоящему изобретению, так как эти соединения имеют А, представляющий собой CH, и В, представляющий собой N (как определяется в настоящем патенте), тогда как более подходящие соединения согласно настоящему изобретению имеют А, представляющий собой N, и В, представляющий собой CH или C(C₁₋₄алкил).

В WO 2001/62233 (F. Hoffmann La Roche) описаны модуляторы рецептора аденоцина. Показания включают, в частности, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрению и боль. В WO 2001/62233 описаны некоторые соединения, которые сходны с соединениями согласно настоящему изобретению; однако эти соединения отличаются от более подходящих соединений согласно настоящему изобретению, так как эти соединения имеют А, представляющий собой CH, и В, представляющий собой N (как определяется в настоящем патенте), тогда как более подходящие соединения согласно настоящему изобретению имеют А, представляющий собой N, и В, представляющий собой CH или C(C₁₋₄алкил).

В одном аспекте изобретения в соединении общей формулы (I)

А представляет собой N и В представляет собой CH;

R¹ выбран из группы, включающей

C₁₋₈алкил;

арил;

гетероарил;

C₃₋₈карбоциклик;

гетероциклик;

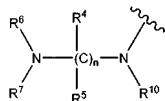
-C₁₋₆алкиларил;

-C₁₋₆алкилгетероарил;

-C₁₋₆алкилкарбоциклик;

-C₁₋₆алкилгетероциклик;

-C₁₋₆алкил-C(O)OH;



-NR¹⁰C₁₋₆алкил-C(O)OH;

-NR¹⁰-арил;

-NR¹⁰-гетероарил;

-NR¹⁰-карбоциклик;

-NR¹⁰-гетероциклик,

где любой из вышеуказанного арила выбран из фенила и нафтила;

любой из вышеуказанного гетероарила выбран из пиридила, оксазолила, имидазолила[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

любой из вышеуказанного гетероциклила выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридазинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила;

любой из вышеуказанного арила и гетероарила необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, включающей C₁₋₆алкил, фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном) C₁₋₆алкокси-, -O-фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -O-C₁₋₄алкилфенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -C(O)OH, -NH-SO₂R¹⁵, нитро и галоген;

где любой из вышеуказанного карбоциклила и гетероциклила необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, включающей C₁₋₆алкил, фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -C₁₋₄алкилфенил (где фенил необязательно замещен метилом, метокси, галогеном), C₁₋₆алкокси-, -SO₂C₁₋₆алкил, -C(O)C₁₋₆алкил, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкил, галоген и оксо;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆алкокси-, -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, -O-C₁₋₄алкилфенил, галоген;

R⁴ представляет собой H;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил;

R¹⁰ представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой заместитель, выбранный из H или C₁₋₄алкила;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил;

х представляет собой число независимо выбранных R³ заместителей на фенильном кольце, которое выбрано из 1 или 2; и

и равно 2.

Подробное описание изобретения

В соединениях общей формулы (I) А представляет собой N и В представляет собой CH и такие соединения сами образуют отдельный аспект изобретения.

В подходящих соединениях согласно данному патенту независимо или в любой комбинации

R^a представляет собой водород;

В представляет собой CH;

R² представляет собой водород,

R³ представляет собой галоген, C₁₋₆алкокси, -O-C₁₋₄алкилфенил (например, -O-бензил) или -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил и

х представляет собой 1 или 2.

В еще более подходящих соединениях общей формулы (I) независимо или в любой комбинации

В представляет собой CH;

R² представляет собой водород и

R³ представляет собой галоген, метокси, этокси, изопропилокси, бензилокси или -OCH₂цикlopропил.

Когда х представляет собой 1, то R³ наиболее подходящее представляет собой C₁₋₆алкокси, -O-C₁₋₄алкилфенил или -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, обычно метокси или этоксигруппу, предпочтительнее метокси.

Когда х представляет собой 2, то одна из групп R³ может представлять собой метокси, этокси, изопропилокси, бензилокси или (1-цикlopропил)метокси, более типично метокси- или этоксигруппу, и наиболее подходящее метоксигруппу, а другая R³ группа обычно представляет собой галоген, в особенности фтор.

Когда R³ представляет собой C₁₋₆алкокси, -O-C₁₋₄алкилфенил или -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, то он предпочтительно представляет собой заместители во 2-м положении фенильного кольца. Когда R³ представляет собой галоген, то галоген подходящее представляет собой заместитель в 3-, 4- или 5- положении фенильного кольца.

Примеры подходящих R^1 групп в соединениях общей формулы (I) включают

- C_1-C_6 -алкил;

- R^{20} ;

- $C(O)R^{20}$;

- C_1-C_6 -алкил- R^{20} , где алкильная группа необязательно замещена галогеном, метокси, этокси, $-NR^6R^7$

или азотсодержащим гетероциклическим кольцом;

- C_1-C_6 -алкил- OR^{20} ;

- $(C_1-C_6$ -алкил)- $O-(C_1-C_6$ -алкил)- R^{20} ;

- $NR^{10}R^{20}$;

- NR^6R^7 ;

- $NR^{10}-(C_1-C_6$ -алкил)- NR^6R^7 или

- $NR^{10}-(C_1-C_6$ -алкил)- $C(O)OH$;

где R^6 , R^7 , R^{10} и R^{20} имеют значения, указанные выше.

Когда R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, специфическим примером является трет-бутил.

Когда R^1 представляет собой R^{20} или $NR^{10}R^{20}$, R^{20} может представлять собой любую замещенную или незамещенную карбоциклическую, гетероциклическую, арильную или гетероарильную группу,

где арил выбран из фенила и нафтила;

гетероарил выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пирамидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

карбоциклик представляет собой C_{3-8} -циклоалкильную группу и

гетероциклик выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридинила, пиперазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиопиридинила.

В том случае, если R^1 представляет собой замещенную карбоциклическую группу, заместитель может в некоторых особенно подходящих соединениях находиться на том же атоме, который связывает карбоциклическую группу с остальной молекулой.

В тех случаях, когда R^1 представляет собой $C(O)R^{20}$, то R^{20} типично представляет собой арильную или гетероарильную группу, определенную выше, которая может быть не замещена или замещена, как определено выше, или гетероциклическую группу, определенную выше. Подходящее R^{20} представляет собой фенил или 6-членную гетероциклическую группу, такую как пиперидинил.

Подобным образом, где R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкил- R^{20} , то R^{20} также подходящее представляет собой арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, определенную выше, необязательно замещенную, как указано выше.

В соединениях, где R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкил- OR^{20} или $-(C_1-C_6$ -алкил)- $O-(C_1-C_6$ -алкил)- R^{20} , R^{20} обычно представляет собой арильную или гетероарильную группу, определенную выше, необязательно замещенную, как указано выше.

Когда R^{20} представляет собой гетероциклик, то R^{20} выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридинила, пиперазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиопиридинила. Примерами специфических гетероциклических R^{20} компонентов являются, например, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил. Гетероциклическое кольцо может быть не замещено или замещено любыми из заместителей для гетероциклика, описанного выше, но подходящее одним или несколькими заместителями, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями. Заместители независимо могут быть выбраны из оксо, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкила, галогена и $-C_{1-4}$ алкил- R^{21} , где специфическими примерами этих заместителей являются фтор, оксо, метил, этил, изопропил, изобутил, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_3-O-CH_3$, $-CH_2$ -фенил.

Когда R^{20} представляет собой карбоциклик, то обычно он представляет собой циклоалкильную группу, например циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, предпочтительно циклогексил. Карбоциклическое кольцо может быть не замещено или замещено любыми из заместителей для карбоциклика, описанного выше, но наиболее подходящее одним или несколькими C_{1-6} алкилами, оксо, $-NH_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкилами, $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкилами, $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенными фенильными группами.

Более подходящее карбоциклическое кольцо может быть не замещено или замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила; $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила; $-C(O)NH_2$, необязательно замещенного фенила, например 4-хлорфенила или 4-метоксифенила; или необязательно замещенного пиридила, например 4-пиридила.

Когда R^{20} представляет собой арил, то выбран из нафтила и фенила, предпочтительно фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями. Типичными заместителями для этих арильных групп являются $-NH-SO_2C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-NHR^{12}$, где R^{12} имеет значения, указанные выше, арил, представляющий собой фенил, гетероарил, представляющий собой пиридин или тетразол, нитро и гало. Особенно предпочтительными заместителями являются фтор, хлор, метил, метокси, этокси, $-NH_2$, $-NH-SO_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, гетероарил и нитро. Примером гетероарильных заместителей для R^{20} является тетразолил.

В соединениях общей формулы (I), где R^{20} представляет собой гетероарильный компонент, он

обычно выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пирамидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пирамидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина.

Подходящими заместителями для этих гетероарильных групп являются группы, приведенные выше, но примеры заместителей в особенно предпочтительных соединениях включают включают C_{1-4} -алкил, в особенности метил или этил; галоген, например фтор, хлор или бром; или $-(C_1-C_4\text{-алкил})\text{-O-}R^{21}$ или R^{21} , где R^{21} представляет собой незамещенный фенил или гетероарил, представляющий собой пиридин или тетразол, в особенности незамещенный гетероарил, представляющий собой пиридин или тетразол.

Чрезвычайно подходящими моноциклическими гетероарильными группами R^{20} являются

6-членные гетероарильные кольца, содержащие один или два атома азота, например пиридин и пирамидин;

5-членное гетероарильное кольцо, содержащее один-четыре гетероатома, например тиофен, пиразол, тетразол, оксазол и имидазол.

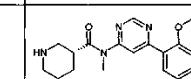
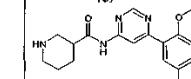
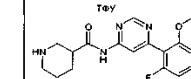
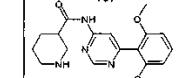
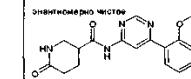
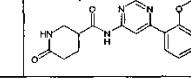
Чрезвычайно подходящими гетероарильными группами R^{20} являются хинолин, изохинолин и их частично насыщенные производные, например дигидрохинолинон, тетрагидрохинолин и пиридил, сопряженный с 5-членной карбоциклической группой. Дополнительно к заместителям, перечисленным выше, эти предпочтительно насыщенные бициклические группы необязательно могут быть замещены оксо.

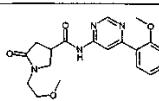
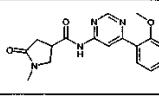
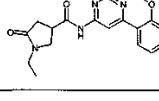
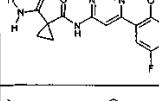
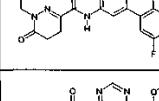
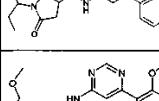
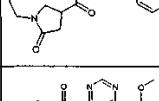
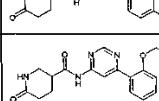
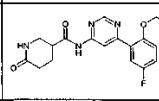
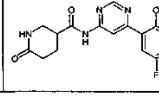
Когда R^1 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^7$ или $-\text{NR}^{10}-(C_1\text{-}C_6\text{-алкил})\text{-NR}^6\text{R}^7$, то он обычно представляет собой случай, когда R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или $C_1\text{-}C_4$ -алкил, более предпочтительно водород или метил. Специфическими примерами R^1 группы этого типа являются NH_2 и $\text{NR}^{10}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

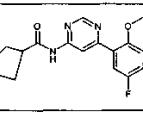
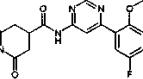
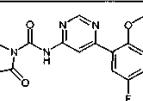
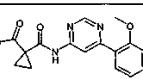
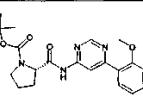
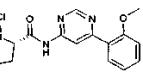
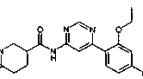
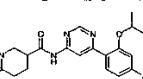
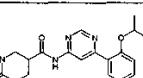
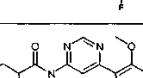
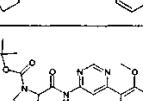
Когда R^1 представляет собой $-\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-алкил}\text{-NR}^{10}\text{R}^{20}$; $-\text{NR}^{10}\text{R}^{20}$; $-\text{NR}^{10}-(C_1\text{-}C_6\text{-алкил})\text{-NR}^6\text{R}^7$ или $-\text{NR}^{10}-(C_1\text{-алкил})\text{-C(O)OH}$; то он обычно представляет собой случай, когда R^{10} представляет собой водород или метил, но более предпочтительно в особенности водород.

Примеры специфических соединений по изобретению представлены в табл. 1 и 2.

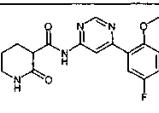
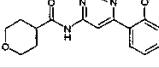
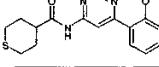
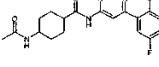
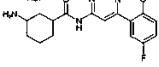
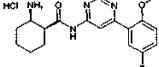
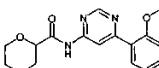
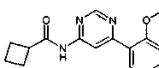
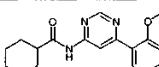
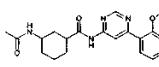
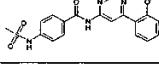
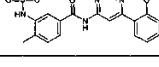
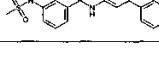
Таблица 1

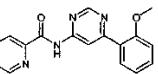
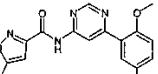
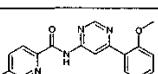
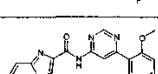
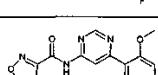
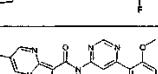
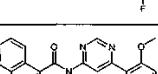
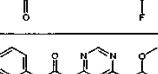
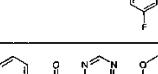
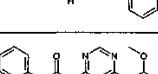
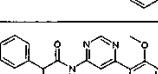
Примеры	Структура	Формула	Молекулярная масса
1		C18H22N4O2	326,393
2		C17H19FN4O2	330,357
3		C17H19FN4O2	330,357
4		C18H22N4O3	342,392
5		C17H18N4O3	326,35
6		C17H18N4O3	326,35

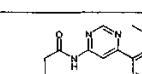
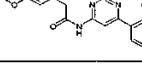
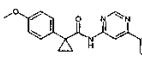
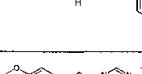
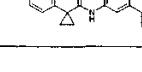
7		C19H22N4O4	370,402
8		C17H18N4O3	326,35
9		C18H20N4O3	340,376
10		C16H15FN4O3	330,314
11		C19H20FN5O3	385,392
12		C20H24N4O3	368,43
13		C20H24N4O4	384,429
14		C17H17FN4O3	344,34
15		C18H20N4O3	340,376
16		C18H19FN4O3	358,367
17		C17H17FN4O3	344,34

18		C16H15FN4O3	330,314
19		C17H15FN4O4	358,324
20		C16H15FN4O3	330,314
21		C16H16N4O3	312,323
22		C21H26N4O4	398,456
23		C16H18N4O2	298,34
24		C18H19FN4O3	358,367
25		C19H21FN4O3	372,393
26		C19H21FN4O3	372,393
27		C17H19N3O2	297,352
28		C21H24F2N4O4	434,436

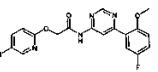
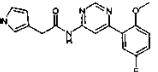
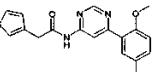
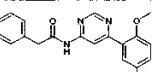
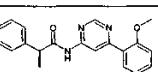
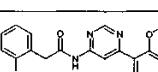
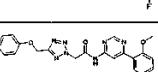
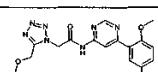
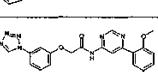
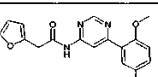
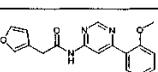
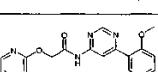
29		C16H16F2N4O2	334,321
30		C18H22N4O2	326,393
31		C18H22N4O2	326,393
32		C23H30N4O4	426,509
33		C23H30N4O4	426,509
34		C18H22N4O2	326,393
35		C21H25FN4O4	416,446
36		C16H17FN4O2	316,33
37		C17H19FN4O2	330,357
38		C18H21FN4O2	344,383
39		C17H18FN3O3	331,342
40		C17H17FN4O3	344,34

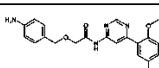
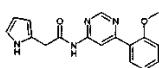
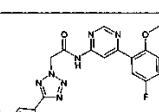
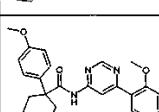
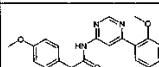
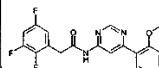
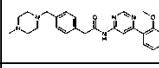
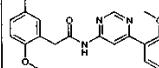
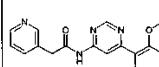
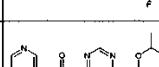
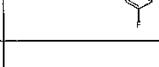
41		C17H17FN4O3	344,34
42		C17H19N3O3	313,351
43		C17H19N3O2S	329,417
44		C20H23FN4O3	386,42
45		C18H21FN4O2	344,383
46		C18H21FN4O2	344,383
47		C17H19N3O3	313,351
48		C16H17N3O2	283,325
49		C18H21N3O2	311,378
50		C20H24N4O3	368,43
51		C19H18N4O4S	398,436
52		C20H20N4O4S	412,462
53		C19H18N4O4S	398,436

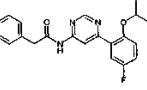
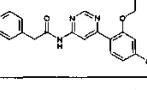
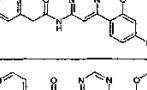
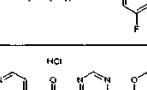
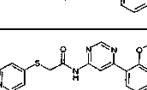
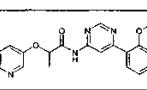
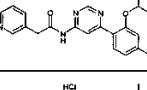
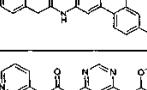
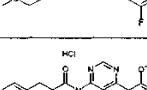
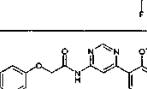
54		C17H14N4O2	306,319
55		C16H13FN4O3	328,298
56		C19H17FN4O2	352,362
57		C20H16FN5O2	377,372
58		C17H15FN4O3	342,324
59		C19H15FN6O2	378,36
60		C21H15FN4O3	390,367
61		C19H14FN3O3	351,331
62		C19H13F4N3O2	391,319
63		C18H16N4O2	320,345
64		C20H19N3O2	333,384
65		C20H19N3O2	333,384

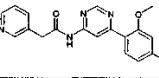
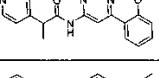
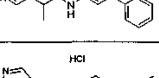
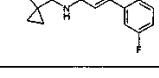
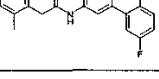
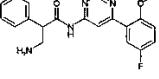
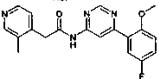
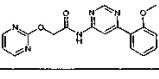
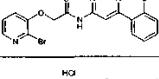
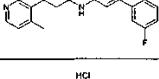
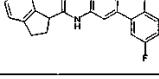
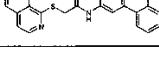
66		C19H16N4O4	364,355
67		C19H14F3N3O2	373,329
68		C23H19N3O2	369,416
69		C20H19N3O3	349,383
70		C22H20ClN3O2	393,866
71		C20H19N3O3	349,383
72		C16H15N5O2	309,323
73		C22H20FN3O3	393,411
74		C20H18FN3O3	367,374
75		C21H21N3O4	379,409
76		C22H21N3O3	375,42

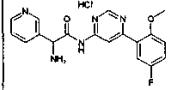
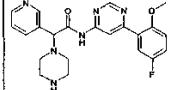
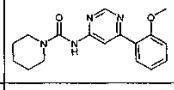
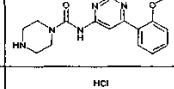
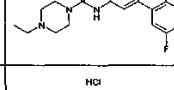
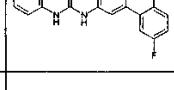
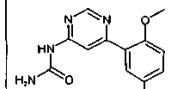
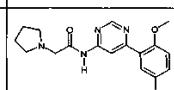
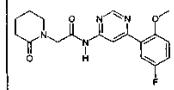
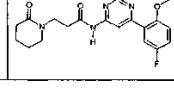
77		C19H15N3O3	333,341
78		C18H16N4O2	320,345
79		C17H15N3O2S	325,385
80		C18H16N4O2	320,345
81		C18H15FN4O2	338,336
82		C18H15FN4O2	338,336
83		C18H15FN4O2	338,336
84		C16H14FN5O2	327,313
85		C16H14FN5O2	327,313
86		C17H14FN3O2S	343,375
87		C25H26FN3O3	435,491
88		C21H20FN3O4	397,4

89		C18H14ClFN4O3	388,78
90		C17H15FN4O2	326,325
91		C17H14FN3O2S	343,375
92		C20H18FN3O2	351,374
93		C20H18FN3O2	351,374
94		C19H15FN4O4	382,345
95		C21H18FN7O3	435,411
96		C21H18FN7O3	435,411
97		C20H16FN7O3	421,385
98		C17H14FN3O3	327,31
99		C17H14FN3O3	327,31
100		C18H15FN4O3	354,335

101		C20H19FN4O3	382,388
102		C17H15FN4O2	326,325
103		C19H15FN8O2	406,373
104		C25H27N3O3	417,5
105		C20H19N3O3	349,383
106		C19H14F3N3O2	373,329
107		C25H29N5O2	431,53
108		C21H21N3O4	379,409
109		C19H17FN4O2	352,362
110		C20H19FN4O2	366,389
111		C19H17FN4O2	352,362

112		C20H19FN4O2	366,389
113		C19H17FN4O2	352,362
114		C19H17FN4O2	352,362
115		C20H19FN4O2	366,389
116		C18H15FN4O2	338,336
117		C18H15FN4O2S	370,401
118		C19H18N4O3	350,371
119		C20H19FN4O2	366,389
120		C20H19FN4O2	366,389
121		C21H21FN4O3	396,415
122		C19H17FN4O2	352,362
123		C18H15FN4O3	354,335

124		C18H15FN4O2	338,336
125		C19H18N4O2	334,372
126		C19H18N4O2	334,372
127		C20H17FN4O2	364,373
128		C19H17FN4O2	352,362
129		C19H18FN5O2	367,377
130		C19H17FN4O2	352,362
131		C17H15N5O3	337,333
132		C18H15BrN4O3	415,241
133		C20H19FN4O2	366,389
134		C20H17FN4O2	364,373
135		C22H18N4O2S	402,469

136		C18H16FN5O2	353,35
137		C22H23FN6O2	422,455
138		C17H20N4O2	312,366
139		C16H19N5O2	313,354
140		C18H22FN5O2	359,398
141		C17H14FN5O2	339,324
142		C12H11FN4O2	262,24
143		C17H19FN4O2	330,357
144		C18H19FN4O3	358,367
145		C19H21FN4O3	372,393

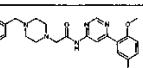
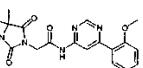
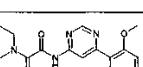
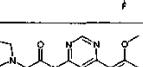
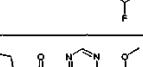
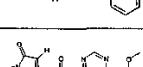
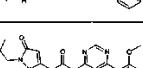
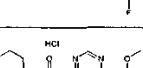
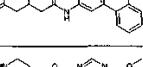
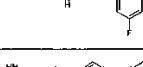
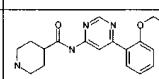
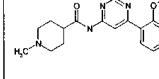
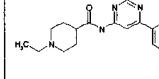
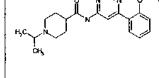
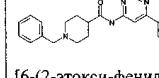
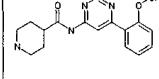
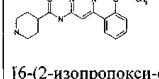
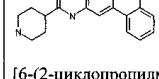
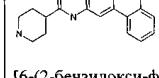
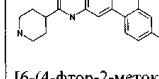
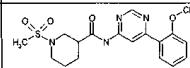
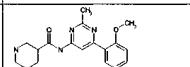
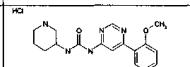
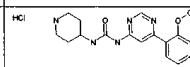
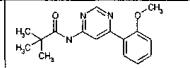
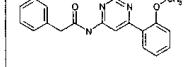
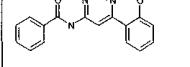
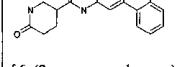
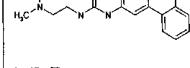
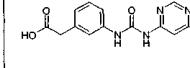
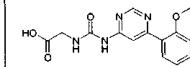
146		C24H26FN5O2	435,494
147		C18H18FN5O4	387,365
148		C18H19FN4O3	358,367
149		C17H17FN4O3	344,34
150		C17H18N4O3	326,35
151		C20H23N5O3	381,428
152		C20H22FN5O3	399,419
153		C18H21FN4O2	344,383
154		C18H18N4O4	354,36
155		C18H19FN4O3	358,367
156		C17H18N4O3	326,35

Таблица 2

№ соединения	Структура и название IUPAC	MC m/z	Точка плавления, градусы по Цельсию
1A	 [6-(2-этокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	327,1, 339,1 (M+1)	
2A	 [6-(2-этокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид 1-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты	341 (M+1)	65 - 67
3A	 [6-(2-этокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид 1-этил-пиперидин-4-карбоновой кислоты	355 (M+1)	137 - 139
4A	 [6-(2-этокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид 1-изопропил-пиперидин-4-карбоновой кислоты	369 (M+1)	173 - 175
5A	 [6-(2-этокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид 1-бензил-пиперидин-4-карбоновой кислоты	417 (M+1)	
6A	 [6-(2-метокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	313 (M+1)	279 - 280
7A	 [6-(2-изопропокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	341 (M+1)	
8A	 [6-(2-циклогексилметокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	353 (M+1)	
9A	 [6-(2-бензилокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	389 (M+1)	224 - 227
10A	 [6-(4-фтор-2-метокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-амид пиперидин-4-карбоновой кислоты	331 (M+1)	

11A		331 (M+1)	
12A		331 (M+1)	140 - 143
13A		369 (M+1), 391 (M+Na)	171 - 173
14A		313 (M+1)	214 - 217
15A		313 (M+1)	268 - 270
16A		313 (M+1)	
17A		312,9	163 - 165
18A		312,9	210 - 213
19A		343 (M+1)	
20A		356,1, 377 (M+1)	

21A		391 (M+1)	
22A		327 (M+1)	229 - 230
23A		328 (M+1)	
24A		328 (M+1)	
25A		286,4 (M+1)	
26A		320,5 (M+1)	
27A		306,2 (M+1)	
28A		327,1 (M+1)	
29A		316,2 (M+1)	
30A		379 (M+1)	
31A		303 (M+1)	

32A			
2-<{3-[6-(2-метокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-уреидо}-пропионовая кислота		317 (M+1)	
33A			
2-<{3-[6-(2-метокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-уреидо}-2-метил-пропионовая кислота		331 (M+1)	
34A			
{3-[6-(2-метокси-фенил)-пирамидин-4-ил]-1-метил-уреидо}-уксусная кислота		317 (M+1)	

Способы.

Настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I), как определено выше, или его защищенного производного, который включает (а) превращение одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I).

На стадии (а) примеры реакций превращения включают

реакции алкилирования, такие как N-реакции алкилирования (например, превращение группы $R^1=N$ -пиперидин в $R^1=N$ -метилпиперидин);

ацилирование (например, где R^1 представляет собой пиперидин: превращение NH группы пиперидина в $NC(O)CH_3$);

удаление защитной группы (например, с получением соединений общей формулы (I), где R^1 представляет собой пиперидинил, из соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой пиперидин и где азот пиперидина защищен с помощью Вос, например, путем применения ТФУ);

сложноэфирный гидролиз (например, превращение этилового сложного эфира с получением соответствующей кислоты, такое как превращение R^1 , представляющего собой $NHC(Me)_2C(O)OEt$, в R^1 , представляющего собой $NHC(Me)_2C(O)OH$),

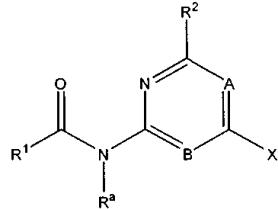
где R^{20} представляет собой фенил: восстановление $-NH_2$ заместителя на R^{20} до $-NO_2$ заместителя на R^{20} с помощью водорода в присутствии никеля Ренея,

путем сочетания аминогруппы с метансульфонилхлоридом,

где соединение формулы (I) имеет R^1 , представляющий собой $-C_{1-4}\text{алкил}-O-R^{20}$, или R^1 , представляющий собой $-C_{1-4}\text{алкил}-NH-R^{20}$:

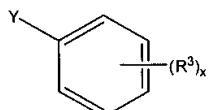
примерная реакция превращения из $R^1=-C_{1-4}\text{алкил}-L_5$ до $R_1=-C_{1-4}\text{алкил}-O-R^{20}$ или $R^1=-C_{1-4}\text{алкил}-NH-R^{20}$ может задействовать взаимодействие соединения формулы (I), в котором R^1 представляет собой $-C_{1-4}\text{алкил}-L_5$, где L_5 представляет собой подходящую уходящую группу (например, хлор), с соединением формулы $R^{20}-OH$ или $R^{20}-NH_2$ необязательно в присутствии основания.

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает (б) взаимодействие соединения формулы А



Формула А

где А, В, R^1 , R^a и R^2 имеют значения, указанные для общей формулы (I), и X представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания, или его защищенного производного с соединением формулы В



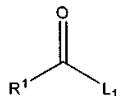
Формула В

где R^3 и x имеют значения, указанные для общей формулы (I), и Y представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания, или его защищенным производным;

где X и Y представляют собой подходящие заместители для реакции перекрестного сочетания и выбирают для взаимодействия друг с другом.

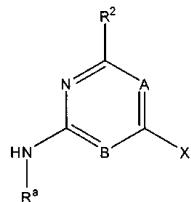
На стадии (б) типичные реакции перекрестного сочетания включает реакции сочетания Сузуки. Например, X может представлять собой галоген (например, Cl) и Y может представлять собой бороновую кислоту или группу боронового сложного эфира (например, B(OH)₂). Типичные условия сочетания Сузуки представляют собой взаимодействие бороновой кислоты с соответствующим партнером для хлорного сочетания в присутствии трифенилфосфина в насыщенном растворе карбоната натрия и 1,4-диоксане с ацетатом палладия(II) в качестве катализатора, нагревая в колбе с обратным холодильником.

Соединения формулы А могут быть синтезированы из соединений формулы С



Формула С

где R^1 имеет значения, указанные в общей формуле (I), и L_1 представляет собой уходящую группу; и соединения формулы D



Формула D

где A, B, R^a и R² имеют значения, указанные для общей формулы (I), и X имеет значения, указанные для формулы A выше.

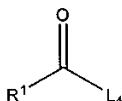
Взаимодействие соединения формулы С с соединением формулы D подходящее осуществляют в органическом растворителе (например, дихлорметане). Взаимодействие подходящее осуществляют при повышенной температуре.

На стадии (б) типичные L₁ заместители включают галоген (например, Cl). Когда L₁ представляет собой хлор, то соединение формулы С может быть приготовлено из соответствующей карбоновой кислоты путем взаимодействия с тионилхлоридом.

Соединения общих формул С и D известны и легкодоступны или могут быть синтезированы с помощью известных методов.

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает:

(в) взаимодействие соединения формулы E

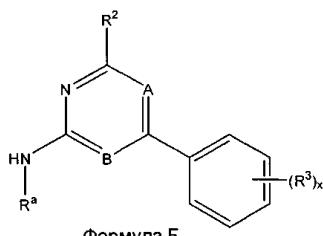


Формула Е

или его защищенного производного,

где R^1 имеет значения, указанные для общей формулы (I), и L_4 представляет собой подходящую уходящую группу;

с соединением формулы F



Формула F

где R^a, R², R³, x, A и B имеют значения, указанные для общей формулы (I), или его защищенным производным

На стадии (в) типичные L₄ заместители включают галоген (например, Cl) и OC(O)OC₁₋₄алкил (например, OC(O)Оизобутил).

Когда L₄ представляет собой хлор, то взаимодействие соединения формулы E с соединением формулы F подходящее можно осуществлять в органическом растворителе (например, дихлорметане). Взаимодействие подходящее можно осуществлять в присутствии нуклеофильного катализатора (например,

диметиламинопиридине).

Когда L_4 представляет собой $OC(O)OC_{1-4}\text{алкил}$, то взаимодействие соединения формулы E с соединением формулы F подходящее можно осуществлять в органическом растворителе (например, тетрагидрофуране).

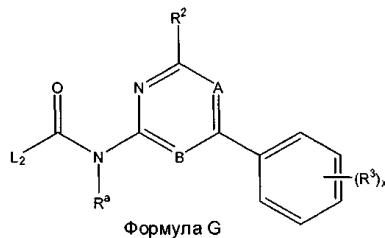
Соединения формулы E, где L_4 представляет собой $OC(O)OC_{1-4}\text{алкил}$, могут быть синтезированы путем взаимодействия соответствующей карбоновой кислоты с алкилхлороформиатом. Взаимодействие подходящее можно осуществлять в органическом растворителе (например, тетрагидрофуран). Взаимодействие подходящее можно осуществлять в присутствии дополнительного реагента, такого как N-метилморфолин. Такие соединения формулы E, где L_4 представляет собой $OC(O)OC_{1-4}\text{алкил}$, могут быть приготовлены *in situ*.

Соединения формулы E, где L_4 представляет собой хлор, могут быть приготовлены из соответствующей карбоновой кислоты путем взаимодействия с тионилхлоридом и необязательно могут быть приготовлены *in situ*.

Другие соединения формулы E легкодоступны или могут быть синтезированы с помощью известных методов.

Соединения формулы F могут быть синтезированы из соединений формулы B, как определено выше, и соединения формулы D, как определено выше, путем реакции перекрестного сочетания (например, путем реакции Сузуки) аналогично описанному для реакции между соединениями формул A и B.

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает (г) приготовление соединения формулы (I), в котором R^1 представляет собой компонент, который связан с основным карбонилом формулы (I), с помощью атома азота (например, $R^1=NR^{10}-(C_{1-6}\text{алкил})-R^{20}$ или $-NR^{10}R^{20}$ или азотсодержащий гетероциклик, где R^1 связан с основным карбонилом формулы (I) с помощью атома азота гетероциклического кольца), с помощью способа, включающего взаимодействие соответствующего амина или его защищенного производного с соединением формулы G

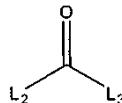


где R^a , R^2 , R^3 , x , A и B имеют значения, указанные для общей формулы (I), и L_2 представляет собой подходящую уходящую группу, или его защищенным производным.

На стадии (г) типичные L_2 заместители включают OPh или $OC_{1-4}\text{алкил}$.

Взаимодействие подходящее можно осуществлять в неполярном органическом растворителе (например, толуоле). Взаимодействие подходящее можно осуществлять при повышенной температуре, предпочтительно в микроволновых условиях.

Соединения формулы G могут быть синтезированы из соединений формулы F, как определено выше, и соединения формулы H



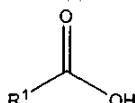
Формула H

где L_3 представляет собой подходящую уходящую группу (например, Cl) и L_2 имеет значения, указанные выше для формулы G.

Подходящие условия реакции включают взаимодействие фенилхлороформиата (соединение формулы N) с соединением формулы F в присутствии основания (например, DIPEA) в органическом растворителе (например, дихлорметане).

Соединения формулы H хорошо известны и легкодоступны или могут быть получены с помощью известных методов из легкодоступных исходных веществ.

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает (д) взаимодействие соединения формулы F, как определено выше, или его защищенного производного с соединением формулы J



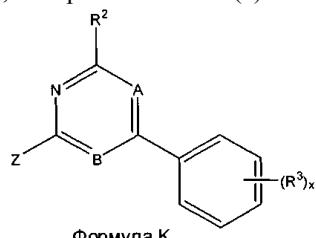
Формула J

где R^1 имеет значения, указанные для общей формулы (I);

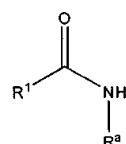
в присутствии подходящего связующего агента, такого как НАТУ или НВТУ. Взаимодействие подходящее осуществляют при повышенной температуре. Взаимодействие подходящее можно осуществлять в органическом растворителе (таком как дихлорметан или ацетонитрил) и подходящее можно осуществлять в присутствии основания (такого как DIPEA).

Соединения формулы J хорошо известны и легкодоступны или могут быть получены с помощью известных методов из легкодоступных исходных веществ.

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает (e) взаимодействие соединения формулы K



где R^2 , R^3 , x , А и В имеют значения, указанные для общей формулы (I), и Z представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания (например, хлор) с соединением формулы L

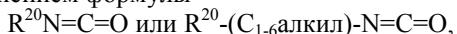


Формула L

где R^1 и R^a имеют значения, указанные для общей формулы (I); в подходящих условиях для реакции сочетания, такого как реакция сочетания по типу Бухвальда, например, в присутствии подходящего катализатора и основания (например, в присутствии $Pd(PPh_3)_4$, Xantophos и карбоната цезия).

Соединения формул K и L хорошо известны и легкодоступны или могут быть получены с помощью известных методов из легкодоступных исходных веществ. Например, соединения формулы K могут быть получены путем реакции перекрестного сочетания (например, путем реакции сочетания Сузуки).

Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления соединения формулы (I) или его защищенного производного, который включает (ж) приготовление соединения формулы (I), где R^1 представляет собой $-NHR^{20}$ или $-NH-(C_{1-6}\text{алкил})-R^{20}$, путем взаимодействия соединения формулы F, как определено выше, с соединением формулы



где R^{20} имеет значения, указанные для общей формулы (I), например R^{20} представляет собой гетероарильную группу, такую как пиридин.

Взаимодействие подходящее осуществляют в присутствии основания (такого как триэтиламин).

Определенные промежуточные соединения являются новыми и заявляются в качестве объекта изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I) ингибирует CDK, выбранную из группы, включающей CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CrkRS (Crk7, CDC2-родственная протеинкиназа 7), CDKL1 (подобная циклинзависимая киназа 1); KKIALRE, CDKL2 (подобная циклинзависимая киназа 2), KKIAMRE, CDKL3 (подобная циклинзависимая киназа 3), NKIAMRE, CDKL4, сходная к подобной циклинзависимой киназой 1, CDC2L1 (2-подобная циклу деления клетки 1), PITSLRE B, CDC2L1 (2-подобная циклу деления клетки 1), PITSLRE A, CDC2L5 (2-подобная циклу деления клетки 5), PCTK1 (PCTAIRE протеинкиназа 1), PCTK2 (PCTAIRE протеинкиназа 2), PCTK3 (PCTAIRE протеинкиназа 3) или PFTK1 (PFTAIRE протеинкиназа 1).

Ингибитор также может ингибировать более чем одну циклинзависимую киназу, выбранную из вышеупомянутой группы.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение в соответствии с формулой (I) ингибирует CDK9.

В дальнейшем варианте осуществления настоящего изобретения соединение в соответствии с формулой (I) селективно ингибирует одну или несколько CDK без существенного ингибирующего влияния на другие ферменты или белки. В предпочтительном варианте осуществления такие ингибирующие соединения проявляют повышенную селективность по отношению к конкретной CDK. "Повышенная селективность", как используется в настоящем патенте, обозначает, что ингибирующее соединение является по меньшей мере в 10-100 раз более селективным по отношению к конкретной CDK, выбранной из группы CDK, как указано в данном патенте выше. В предпочтительном варианте осуществления соглас-

но настоящему изобретению ингибирующее соединение в 20-90 раз более селективное по отношению к конкретной CDK. В особенно предпочтительном варианте осуществления ингибирующее соединение в 30-80 раз более селективное по отношению к конкретной CDK. В особенно предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с формулой (I) проявляет повышенную селективность к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Как используется в настоящем патенте, термин "ингибирующее" или "ингибиование" относится к способности соединения понижающе регулировать, снижать, уменьшать, подавлять, инактивировать или ингибировать, по меньшей мере, частично клеточную функцию циклинзависимой киназы, то есть ее активность или экспрессию циклинзависимой киназы.

Кроме того, термин "ингибитор циклинзависимой киназы" относится к любому соединению или группе соединений, которые способны понижающе регулировать, снижать, подавлять или другим образом регулировать количество и/или активность циклинзависимой киназы. Ингибиование указанных киназ может осуществляться путем любого из различных механизмов, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, связывание непосредственно с полипептидом киназы, денатурирование или инактивирование киназы другим способом, или ингибиование экспрессии гена (например, транскрипции мРНК, трансляции в образующийся полипептид, и/или финальных модификаций полипептида в зрелый белок), который кодирует киназу. Кроме того, ингибитор циклинзависимой киназы также может препятствовать экспрессии, модификации, регуляции или активации молекулы, действующей ниже CDK в CDK-зависимом пути передачи сигналов. В целом, ингибиторы киназ могут представлять собой белки, полипептиды, нуклеиновые кислоты, небольшие молекулы или другие химические молекулы. Специфически ингибиторы киназ также включают моноклональные или поликлональные антитела, нацеленные на циклинзависимые киназы.

В предпочтительном варианте осуществления ингибитор циклинзависимой киназы выбирают из соединений, представленных формулой (I), как раскрыто в данном патенте.

Терапевтическое применение

Соединения формулы (I) являются ингибиторами циклинзависимых киназ. Таким образом, полагают, что они обладают способностью останавливать или восстанавливать контроль клеточного цикла в атипично делящихся клетках. Поэтому предполагают, что соединения в соответствии с формулой (I) будут являться полезными для лечения и/или предотвращения пролиферативных нарушений, таких как злокачественные новообразования. Известно, что CDK принимают участие в апоптозе, пролиферации, дифференциации и транскрипции и, следовательно, соединения в соответствии с формулой (I) также могут быть полезными для лечения других заболеваний, отличающихся от пролиферативных заболеваний, таких как инфекционные заболевания, иммунологические заболевания, нейродегенеративные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания.

Кроме того, соединения в соответствии с формулой (I) также проявляют неожиданное антиноцицептивное и противовоспалительное действие.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) могут применяться в способах и/или фармацевтических композициях для лечения любого типа боли, включая хроническую боль, невропатическую и/или воспалительную боль.

В дальнейшем предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) могут применяться в способах и/или фармацевтических композициях для лечения воспалительных нарушений.

В особенно предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) для применения для лечения боли или для лечения воспалительных нарушений проявляют повышенную селективность к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Боль.

Как можно увидеть из примеров, введение ингибиторов CDK в соответствии с формулой (I) мышам, страдающим от повреждения нервов, приводит к гипоалгезивному эффекту, в частности на мышиных моделях воспаления и невропатической боли.

Неожиданным является открытие того факта, что ингибиование циклинзависимой киназы вовлечено в опосредование гипоалгезивного эффекта.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения любого типа боли, который включает введение эффективного количества ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I). Специфически соединения формулы (I) могут применяться для лечения хронической, невропатической и/или воспалительной боли. В особенно предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) для применения для лечения любого типа боли проявляют повышенную селективность к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Роль CDK9 в развитии боли может основываться на следующем механизме действия. И циклин T1, и CDK9 стимулируют базальную промоторную активность TNF α . TNF α представляет собой провоспалительный цитокин и медиатор боли, который контролирует экспрессию воспалительных генетических сетей. Для опосредованных клеточных TNF рецепторных ответов, решающим является путь передачи сигналов с помощью ядерного фактора- κ B (NF κ B). TNF α запускает его захват генами цитокинов, тогда

как NF_κB взаимодействует с комплексом p-TEFb для стимуляции транскрипции генов (Barboric M. и др., 2001).

Дополнительно было показано, что CDK9 является партнером связывания TRAF2, членом комплекса TNF_α рецептора (MacLachlan и др., 1998), тогда как недавно была идентифицирована GP130, субъединица провоспалительного IL6 рецепторного комплекса в качестве другого потенциального партнера связывания CDK9 (Falco и др., 2002). В качестве ключевого участника в передаче сигналов с помощью TNF_α и интерлейкина, а также в опосредованной NF_κB экспрессии некоторых генов (например, цитокинов качестве медиаторов боли), следовательно, CDK9 можно рассматривать в качестве центральной мишени для лечения любого типа боли, такого как воспалительная боль (см. фиг. 2).

Для лечения невропатической боли фармакологическое действие должно осуществляться за гематоэнцефалическим барьером (BBB) в центральной нервной системе (ЦНС). Микроглиальные клетки в качестве основных иммунных клеток в ЦНС высвобождают, например, при активации различные вредные факторы, такие как цитокины (TNF_α, IL1 β , IL6) и другие провоспалительные молекулы (Huwe, 2003). Микроглия активируется путем стимуляции TNF_α рецептора или Toll-подобного рецептора, и сигнал опосредуется с помощью I κ киназы (IKK) и NF_κB, что приводит к транскрипционной активации цитокинов, описанных выше. Участие микроглии обсуждается в качестве определяющего при хронических заболеваниях ЦНС и может способствовать болевому ощущению (Watkins и др., 2003).

В последнее время было показано, что транскрипционный фактор NF_κB регулирует экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) посредством интерлейкина 1 β (IL1 β) в спинном мозге (Lee и др., 2004). В качестве основного фактора для повышения спинно-мозгового простагландина E2, уже известен медиатор боли COX-2 в качестве мишени для различных антиноцицептивных/противовоспалительных лекарственных средств. Доказано, что NF_κB ингибиторы способны существенно уменьшать уровень COX-2 и механическую аллодинию, а также тепловую гиперальгезию на моделях животного.

В отличие от COX-2 ингибирование действия CDK9 должно приводить к супрессии различных медиаторов боли вместо только одного-единственного. Таким образом, антиноцицептивное действие ингибиторов CDK9 может превышать, например, действие ингибиторов COX-2.

Таким образом, благодаря его важности для NF_κB-опосредованной транскрипции генов, ингибирующее взаимодействие с CDK9 может, следовательно, представлять собой обоснованный подход не только для лечения острой воспалительной боли, но также и для лечения хронической боли.

Термин "боль", как используется в настоящем патенте, в целом относится к любому типу боли и в широком понимании охватывает такие типы боли, как острая боль, хроническая боль, воспалительная и невропатическая боль. В предпочтительном варианте осуществления согласно настоящему изобретению "боль" охватывает невропатическую боль и связанные состояния. Боль может представлять собой хроническую боль, аллодинию (ощущение боли при воздействии нормально безвредных стимулов), гипералгезию (чрезмерный ответ на данный любой болевой стимул) и распространение чувствительной области (то есть площади, которая является "болезненной" при воздействии стимула), фантомную боль или воспалительную боль.

Типы острой боли включают, но не ограничиваясь только ими, боль, связанную с повреждением ткани, послеоперационную боль, боль после травмы, боль, вызванную ожогами, боль, вызванную местной или системной инфекцией, висцеральную боль, связанную с заболеваниями, включающими панкреатит, интестинальный цистит, дисменорею, синдром раздраженной толстой кишки, болезнь Крона, мочеточниковые колики и инфаркт миокарда.

Кроме того, термин "боль" включает боль, связанную с расстройствами ЦНС, включая рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Паркинсона и удар. В предпочтительном варианте осуществления "боль" относится к типам хронической боли, включая головную боль (например, мигреневые расстройства, эпизодические и хронические головные боли, связанные с давлением, головная боль, связанная с давлением, приступы головной боли и хроническая пароксизмальная гемикрания), задненижняя боль, боль при злокачественном новообразовании, боль при остеоартрите и невропатическая боль, но эти примеры не являются ограничивающими. Воспалительная боль (боль в ответ на повреждение ткани и возникающий вследствие этого воспалительный процесс), как раскрыто в данном патенте, относится к воспалительной боли, связанной с заболеваниями, включая заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз и артрит, но эти примеры не являются ограничивающими.

Невропатическая боль (боль, возникающая вследствие поражения периферических нервов или самой центральной нервной системы) включает состояния, включая, но не ограничиваясь только ими, метаболические невропатии (например, диабетическую невропатию), постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, черепную невралгию, невропатическую боль после удара, невропатическую боль, связанную с рассеянным склерозом, невропатическую боль, связанную с ВИЧ/СПИДом, невропатическую боль, связанную со злокачественным новообразованием, невропатическую боль, связанную с каналом запястья, невропатическую боль, связанную с повреждением спинного мозга, комплексный регионарный болевой синдром, невропатическую боль, связанную с фибромиалгией, симпатическую реф-

лекторную дистрофию, синдром фантомной конечности или травму периферического мозга или спинного мозга, рассечение нерва, включая хирургию, ампутацию конечности и боль культи, боль, вызванную побочными эффектами противоракового лечения и лечения СПИДа, невропатическую боль после хирургического вмешательства и боль, связанную с невропатиями, такую как при идиопатической или посттравматической невропатии и мононевритами, и невропатическую боль, вызванную заболеванием соединительной ткани, таким как ревматоидный артрит, синдром Валленберга, системная красная волчанка, рассеянный склероз, или узелковый периартериит. Невропатия может быть классифицирована как радикулопатия, мононевропатия, мультиплексная мононевропатия, полиневропатия или плексопатия.

Термин "аллодиния" представляет собой боль, развивающуюся на стимул, который обычно не является болезненным. Аллодиническая боль может возникать в другой области, отличающейся от стимулированной области.

Термин "гипералгезия" представляет собой повышенную чувствительность на болевой стимул.

Термин "гипоалгезия" представляет собой сниженную чувствительность на болевой стимул.

Воспалительные заболевания.

Неожиданно, может быть показано, что ингибитирующие CDK соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном патенте, проявляют противовоспалительное действие в исследованиях воспаления в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится к способу лечения воспалительных заболеваний, который включает введение эффективного количества ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I). В особенно предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) для применения для лечения воспалительных заболеваний проявляют повышенную селективность по отношению к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Роль CDK9 в развитии воспалительных заболеваний может основываться на следующем механизме действия: воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит (RA); атеросклероз; астма; воспалительное заболевание кишечника, системная красная волчанка и некоторые другие аутоиммунные заболевания, опосредуются фактором некроза опухоли α (TNF α), ключевым регулятором воспаления и тканевых обструктивных путей передачи сигналов при указанных заболеваниях. Известно, что TNF α сигнал опосредуется с помощью некоторых трансдукторов, таких как I κ B киназа (IKK), которая фосфорилирует I κ B протеин, который диссоциирует от NF κ B при его фосфорилировании. Диссоциированный NF κ B, положительный регулятор транскрипции цитокинов, транслоцируется в ядро клетки, где он связывается с его сайтами распознавания.

Активированный NF κ B был обнаружен в синовиальной оболочке пациентов с RA [Han и др.; 2003, Autoimmunity, 28, 197-208]. Он регулирует провоспалительные гены, такие как TNF α , IL-6, IL-8, NOS и COX2. В настоящее время доказано, что нацеливание NF κ B и его вышерасположенный сигнальный партнер IKK является эффективной терапевтической стратегией на разных моделях артрита у животных [Firestein, 2003, Nature 423, 356-361].

Связанный NF κ B ассоциируется с коактиваторным комплексом, содержащим ацетилтрансферазы гистонов (CBP, p300, p/CAF, SRC-1, и SRC-1-родственные белки), который захватывает и активирует CDK9, который катализирует фосфорилирование CTD PHK Pol II [West и др.; 2001, Journal of Virology 75(18), 8524-8537]. Получающееся гиперфосфорилирование PHK Pol II CTD приводит к транскрипционной активации провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и IL-8, для которых также известно, что они регулируются TNF α .

В некоторых исследованиях было показано, что TNF α является основным регулятором аутологичного сигнального каскада, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов. Для прерывания этого каскада успешно могут использоваться специфические антитела (Ab) для блокирования TNF α сигнала. В настоящее время доказана терапевтическая эффективность анти-TNF α лечения RA с помощью Ab в некоторых клинических исследованиях и одобренные FDA лекарственные средства, такие как инфликсимаб и этанерцепт, выпущены на рынок [Feldmann и Maini, NatMed, 2003, 9 (10); 356-61]. Тем не менее, недостатками терапии на основе Ab являются их иммуногенный потенциал, сопровождающая потеря активности при прогрессивном лечении и высокая стоимость лечения. Дополнительно, кинетика Ab позволяет уменьшить более или менее по типу "все или ничего" количество циркулирующего TNF α . В результате этого также подавляются физиологические функции иммунного ответа [Laufer и др., Inflammation и Rheumatic Diseases, 2003; Thieme, с. 104-5].

Показано, что терапевтические вмешательства в опосредованный TNF α каскад передачи сигналов с помощью ингибиторов киназ, нацеленных на такие мишени, как p38 MAPK или IKK, характеризуются тяжелыми побочными действиями в большинстве случаев вследствие отсутствия селективности к соответствующей мишени.

В отличие от этого специфические ингибиторы CDK в соответствии с формулой (I), как представлено в данном патенте, могут вмешиваться на самом нижнем участке путей передачи сигналов с помощью TNF α , уменьшая взаимодействия на физиологические функции. Дополнительно, указанные соединения будут предоставлять возможность прерывания аутологичной TNF α опосредованной воспалитель-

ной сети путем избегания побочных действий благодаря повышенной специфичности. Следовательно, лечение с помощью специфических ингибиторов CDK формулы (I) является перспективной стратегией для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном патенте, могут применяться для лечения и/или предотвращения воспалительных заболеваний.

Термин "воспалительные заболевания", как используется в настоящем патенте, относится к заболеваниям, инициируемым клеточными или неклеточными медиаторами иммунной системы или тканей, вызывая воспаление тканей организма и последующее продуцирование острого или хронического воспалительного состояния.

Примерами таких воспалительных заболеваний являются реакции гиперчувствительности типа I-IV, например, но не ограничиваясь только ими, аллергические заболевания легких, включая астму, атопические заболевания, аллергический ринит или конъюнктивит, ангионевротический отек век, наследственный ангионевротический отек, антирецепторные реакции гиперчувствительности и аутоиммунные заболевания, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, пузырчатка, астенический бульбарный паралич, заболевания Гейва и Рейно, инсулиннезависимый диабет типа В, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, склеродерма, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, гломерулонефрит, острые или хронические реакции "трансплантат против хозяина".

Кроме того, термин "воспалительные заболевания" включает, но не ограничиваясь только ими, воспаление брюшной полости, дерматит, воспаление желудочно-кишечного тракта (включая воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит), фиброз, воспаление глаза и орбиты, заболевания с сухими глазами и тяжелые заболевания с сухими глазами, возникающие вследствие синдрома Шегрена, мастит, отит, воспаление ротовой полости, костно-мышечное системное воспаление (включая подагру, остеоартрит), воспалительные заболевания центральной нервной системы (включая рассеянный склероз, бактериальный менингит, менингит), воспаление мочеполового тракта (включая простатит, гломерулонефрит), воспаление сердечно-сосудистой системы (включая атеросклероз, сердечную недостаточность), воспаление дыхательных путей (включая хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких), тиреоидит, сахарный диабет, остиг, миозит, полиорганическую недостаточность (включая сепсис), полимиозит и псориатический артрит.

Иммунологические заболевания.

Соединения в соответствии с формулой (I) также рассматриваются как пригодные для лечения и/или предотвращения иммунологических заболеваний, таких как, например, аутоиммунные заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения иммунологических заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора CDK в соответствии с формулой (I) субъекту, который в этом нуждается. Термин "иммунологические заболевания", как используется в настоящем патенте, относится к заболеваниям, включая, но не ограничиваясь только ими, аллергию, астму, реакцию "трансплантат против хозяина", иммунодефициты и аутоиммунные заболевания.

Специфически иммунологические заболевания включают диабет, ревматизм, СПИД, хроническое гранулематозное заболевание, отторжение трансплантированных органов и тканей, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, остеопороз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синусит, красную волчанку, псориаз, рассеянный склероз, астенический бульбарный паралич, аллопецию, рецидивирующие инфекции, атопический дерматит, экзему и тяжелые анафилактические реакции, но эти примеры не являются ограничивающими. Кроме того, "иммунологические заболевания" также включают аллергии, такие как контактные аллергии, пищевые аллергии или аллергии на лекарственные средства.

Пролиферативные заболевания.

Соединения формулы (I) являются ингибиторами циклинзависимых киназ, которые являются ключевыми молекулами, задействованными в регуляцию клеточного цикла. Нарушение регуляции клеточного цикла является одной из главных характеристик опухолевых клеток. Таким образом, полагают, что указанные соединения пригодны для остановки или восстановления контроля над клеточным циклом в атипично делящихся клетках. Следовательно, предполагают, что соединения в соответствии с формулой (I) пригодны для лечения и/или предотвращения пролиферативных заболеваний, таких как злокачественные новообразования.

Следовательно, изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения пролиферативных заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I).

Как используется в настоящем патенте, термин "пролиферативное заболевание" относится к злокачественным нарушениям, включая, но не ограничиваясь только ими, доброкачественные опухоли, дисплазии, гиперплазии, а также опухоли, проявляющие метастатический рост или любые другие трансформации.

Термин "злокачественное новообразование" включает, но не ограничиваясь только ими, доброкаче-

ственныe и злокачественные опухоли, такие как карцинома, саркома, карциносаркома, злокачественные новообразования кроветворных тканей, опухоли нервных тканей, включая головной мозг, и рак клеток кожи.

Примерами злокачественных новообразований, которые можно лечить, включают, но не ограничиваясь только ими, карциному, например карциному мочевого пузыря, молочной железы, ободочной кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарциномы ободочной кишки и аденома ободочной кишки), почек, эпидермиса, печени, легких, например аденокарцинома, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, например экзокринная карцинома поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, или кожи, например плоскоклеточный рак; гемопоэтическая опухоль лимфоидной линии, например лейкоз, острый лимфолейкоз лейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома, или лимфома Буркетта; гематопоэтическая опухоль миелоидного происхождения, например острый и хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, или промиелоцитарный лейкоз; щитовидный фолликулярный рак; опухоль мезенхимального происхождения, например фибросаркома или гадомиосаркома; опухоль центральной или периферической нервной системы, например астроцитома, нейробластома, глиома или шваннома; меланома; семинома; тератокарцинома; остеросаркома; пигментная ксенодерома; кератоктантома; щитовидный фолликулярный рак; саркома Капоши, астроцитома, базально-клеточный рак, рак тонкого кишечника, опухоли тонкого кишечника, опухоли желудочно-кишечного тракта, глиобластомы, липосаркома, герминома, опухоль головы и шеи (опухоли ушей, носа и горла), рак ротовой полости, горла, гортани, и пищевода, рак костей и их вспомогательных и соединительных тканей, таких как злокачественные или доброкачественные опухоли костей, например злокачественная остеогенная саркома, доброкачественная остеома, опухоли хрящей; такие как злокачественная хондросаркома или доброкачественная хондрома, остеосаркомы; опухоли мочевого пузыря и внутренних и наружных органов и структур мочеполовой системы особей мужского и женского пола, опухоли мягких тканей, саркома мягких тканей, опухоль Вильма или злокачественные новообразования эндокринных и экзокринных желез, такие как, например, щитовидная железа, паращитовидная железа, гипофиз, надпочечные железы, слюнные железы.

Инфекционные заболевания.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения инфекционных заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I).

Известно, что определенные клетки-хозяева CDK вовлечены в репликацию вирусов, то есть CDK2, CDK7, CDK8 и CDK9 (J. Virol. 2001; 75: 7266-7279). Специфически описана роль активности киназы CDK9 для регуляции элонгации транскрипции ВИЧ-1 и метилирования гистонов (J. Virol 2004, 78(24):13522-13533.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения инфекционных заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I), где указанное соединение проявляет повышенную селективность по отношению к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Термин "инфекционные заболевания", как используется в настоящем патенте, включает инфекции, вызываемые такими патогенами, как вирусы, бактерии, грибы и/или паразиты.

Инфекционные заболевания, индуцированные вирусами, включают заболевания, вызываемые ретровирусами, эндогенными ретровирусами человека, гепаднавирусами, герпесвирусами, флавивирусами, аденонарвирусами, тогавирусами и поксвирусами. Специфически инфекционные заболевания вызываются вирусами, включая, но не ограничиваясь только ими, такие вирусы, как ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV-I (вирус лейкоза Т-клеток человека) и HTLV-II, гепаднавирусы, такие как HBV, герпесвирусы, такие как вирус простого герпеса I (HSV I), вирус простого герпеса II (HSV II), вирус Эпштейн-Барра (EBV), вирус ветряной оспы опоясывающего лишая (VZV), цитомегаловирус человека (HCMV) или вирус герпеса человека 8 (HHV-8), флавивирусы, такие как HCV, западного Нила или вирус желтой лихорадки, папилломавирус человека, поксвирусы, вирус Sindbis или аденонарвирусы.

Примеры инфекционных заболеваний включают, но не ограничиваясь только ими, СПИД, боррелиоз, ботулизм, диарею, BSE (коровья губчатая энцефалопатия), чикунгунью, холеру, СДД (болезнь Якоба-Крейтцфельдта), конъюнктивит, цитомегаловирусную инфекцию, денге/лихорадку денге, энцефалит, восточный лошадиный энцефалит, западный лошадиный энцефалит, инфекцию, вызванную вирусом Эпштейн-Барра, инфекцию, вызванную *Escherichia coli*, пищевую инфекцию, ящур, грибковый дерматит, гастроэнтерит, инфекцию, вызванную *Helicobacter pylori*, гепатит (HCV, HBV), опоясывающий лишай (Shingles), ВИЧ-инфекцию, грипп, малярию, корь, менингит, менингоэнцефалит, контагиозный моллюск, заболевания, переносимые москитами, парвовирусную инфекцию, чуму, РСР (воспаление легких, вызванное *Pneumocystis carinii*), полиомиелит, первичный гастроэнтерит, лихорадку Q, бешенство, инфекцию, вызванную респираторным синцитиальным вирусом (RSV), ревматическую атаку, ринит, лихорад-

ка долины Рифт, ротавирусную инфекцию, сальмонеллез, энтерит, вызванный сальмонеллами, чесотку, бактериальную дизентерию, оспу, стрептококковую инфекцию, столбняк, токсический шок, туберкулез, язвы (пептическая язвенная болезнь), геморрагическую лихорадку, натуральную оспу, бородавки, инфекцию, вызванную вирусом западного Нила (энцефалит западного Нила), коклюш, желтую лихорадку.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Кроме того, изобретение относится к лечению и/или предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний, которое включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I).

Описано, что в области сердечно-сосудистых заболеваний представляется возможным клинически применять ингибиторы CDK (Pharmacol Ther 1999, 82(2-3):279-284). Кроме того, известно, что ингибирование комплекса циклин T/CDK9 и более специфически ингибирование CDK9 может оказывать благоприятное влияние при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечная недостаточность (WO 2005/027902).

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I), где указанное соединение проявляется повышенную селективность по отношению к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Термин "сердечно-сосудистые заболевания" включает, но не ограничиваясь только ими, нарушения сердечной и сосудистой системы, такие как застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемические болезни сердца, такие как стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия и бессимптомная ишемия, все виды предсердных и желудочковых аритмий, гипертензия сосудистого происхождения, заболевания периферических сосудов, коронарная болезнь и атеросклероз. Кроме того, как используется в настоящем патенте, термин включает, но не ограничиваясь только ими, врожденный порок сердца у взрослых, аневризму, стенокардию, ангионевротический отек, стеноз клапана аорты, аневризму аорты, аортальную регургитацию, аритмогенную дисплазию правого желудочка, артериовенозные пороки развития, фибрillation предсердий, синдром Бехчета, брадикардию, расширение сердца, кардиомиопатии, такие как застойная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, стеноз сонной артерии, геморрагический инсульт, гранулематозный аллергический ангиит, холестериновую эмболию, бактериальный эндокардит, фиброзномышечную дисплазию, застойную сердечную недостаточность, заболевания сердечных клапанов, такие как слабость клапанов или стенозированные клапаны, сердечный приступ, эпидуральную или субдуральную гематому, болезнь Гиппеля-Линдау, активный застой крови, повышенное кровяное давление, легочную гипертензию, гипертрофический рост, гипертрофию левого желудочка, гипертрофию правого желудочка, синдром гипоплазии левых отделов сердца, гипотонию, перемежающуюся хромоту, ишемическую болезнь сердца, синдром Клиппеля-Треноне-Вебера, латеральный медуллярный синдром, пролапс митрального клапана, длинный QT синдром пролапс митрального клапана, ишемию миокарда, миокардит, заболевания перикарда, перикардит, заболевания периферических сосудов, флебит, узелковый полиартериит, атрезию легочной артерии, болезнь Рейно, рестеноз, ревматический порок сердца, синдром Шнеддона, стеноз, синдром верхней полой вены, синдром Х, тахикардию, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, телеангиэктазию, височный артериит, облитерирующий тромбангит, тромбоз, тромбоэмболию, варикозное расширение вен, заболевания сосудов, васкулит, спазм сосудов, фибрillation желудочек, синдром Вильяма, заболевание периферических сосудов, варикозное расширение вен и язвы нижних конечностей, тромбоз глубоких вен и синдром Вольффа-Паркинсона-Уайта.

Кроме того, термин сердечно-сосудистых заболеваний включает заболевания, развивающиеся вследствие врожденных пороков, генетических дефектов, воздействий окружающей среды (то есть влияние режима питания, образа жизни, стресса и др.), и другие дефекты или влияния.

Нейродегенеративные заболевания.

Описано, что ингибиторы CDK проявляют нейропротективные действия. Специфически было описано, что ингибиторы CDK предотвращают гибель нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (Biochem Biophys Res Commun 2002 (297): 1154-1158; Trends Pharmacol Sci 2002 (23):417-425; Pharmacol Ther 1999, 82(2-3):279-284).

Таким образом, полагают, что соединения в соответствии с формулой (I), которые представляют собой ингибиторы CDK, обеспечивают положительные влияния на терапевтическое лечение нейродегенеративных заболеваний.

Следовательно, изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения нейродегенеративных заболеваний, который включает введение эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I).

Термин "нейродегенеративные заболевания", как используется в настоящем патенте, включает нарушения центральной нервной системы, а также нарушения периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь только ими, повреждения головного мозга, нарушения мозгового кровообращения и их последствия, болезнь Паркинсона, кортико базальную дегенерацию, заболевание двигательных нейро-

нов, деменцию, включая ALS, рассеянный склероз, травматическое повреждение головного мозга, удар, послеударное, постравматическое повреждение головного мозга и нарушение мозгового кровообращения, связанное с нарушением мелких сосудов, деменции, такие как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с 17 хромосомой, лобно-височные деменции, включая болезнь Пика, прогрессирующий ядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Хантингтона, таламическую дегенерацию, деменцию Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ-деменцию, шизофрению с деменцией, корсаковский психоз и деменцию, связанную со СПИДом. Подобным образом, когнитивные нарушения, такие как легкое когнитивное ухудшение, ухудшение памяти, связанное со старением, когнитивный спад, связанный со старением, сосудистое когнитивное ухудшение, нарушения, связанные с дефицитом внимания, гиперактивные нарушения, связанные с дефицитом внимания, и нарушения памяти у детей с неспособностью к обучению также рассматриваются как нейродегенеративные нарушения.

Специфически настоящее изобретение относится к способу лечения вышеуказанных типов боли и связанных состояний и воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний, где термин "лечение" охватывает предотвращение, уменьшение интенсивности или лечение боли, связанных состояний и воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

Следовательно, в дальнейшем аспекте изобретения обеспечивается соединение общей формулы (I) для применения в медицине, в особенности для лечения или предотвращения заболеваний и состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ, в особенности CDK9.

Дополнительно обеспечивается применение соединения общей формулы (I) для приготовления средства для лечения или предотвращения заболеваний и состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ, в особенности CDK9.

Кроме того, изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения заболеваний и состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ, в особенности CDK9, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Как было указано выше, состояния, опосредованные активностью циклинзависимых киназ, включают боль, воспалительные нарушения, пролиферативные заболевания, иммунологические заболевания, инфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Специфические нарушения и заболевания, подпадающие под эти категории, более подробно обсуждались выше.

Фармацевтические композиции.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают введение композиций, содержащих по меньшей мере один ингибитор циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I) в качестве активного компонента совместно по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым (то есть нетоксичным) носителем, наполнителем и/или разбавителем. Такие композиции составляют дальнейший аспект изобретения.

Подходящие композиции содержат по меньшей мере один ингибитор циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I) в качестве активного компонента, где указанный по меньшей мере один ингибитор циклинзависимой киназы обладает повышенной селективностью по отношению к CDK9 по сравнению с другими CDK.

Кроме того, изобретение также охватывает композиции, объединяющие по меньшей мере два ингибитора CDK и/или их фармацевтически приемлемые соли. Указанные по меньшей мере два ингибитора могут ингибировать одну и ту же циклинзависимую киназу или могут также ингибировать различные типы циклинзависимых киназ, например один ингибитор в композиции может ингибировать CDK9, тогда как другой ингибитор способен ингибировать, например, CDK2.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к стандартным солям присоединения кислоты или солям присоединения основания, которые сохраняют биологические эффективности и свойства соединений формулой (I) и образуются из подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примерами солей присоединения кислоты являются соли, производные от неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли, производные от органических кислот, таких как п-толуол сульфоновая кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота и другие.

Что касается лечения боли, то индивидуальное лекарственное средство для лечения боли часто обеспечивает только частично эффективное облегчение боли, поскольку оно препятствует только одному из многих путей, передающих боль. Следовательно, также предполагают вводить ингибиторы CDK в соответствии с формулой (I) в комбинации со средством, уменьшающим боль (аналгезирующим), кото-

рое действует в другой точке в процессе ощущения боли.

"Аналгезирующее средство" содержит молекулу или комбинацию молекул, которые вызывают уменьшение ощущения боли. Аналгезирующее средство задействует другой механизм действия, отличающийся от ингибиования CDK.

Один класс аналгетиков, такой как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), понижающие регулируют химические мессенджеры стимулов, которые выявляются болевыми рецепторами, а другой класс лекарственных средств, такой как опиоиды, изменяют обработку болевой информации в ЦНС. Другими аналгетиками являются местные аналгетики, противосудорожные средства и антидепрессанты, такие как трициклические антидепрессанты. Введение одного или нескольких классов лекарственных средств дополнительно к ингибиторам CDK может обеспечивать более эффективное облегчение боли.

Предпочтительными НПВС для применения в способах и композициях согласно настоящему изобретению являются аспирин, ацетаминофен, ибuproфен и индометацин. Кроме того, в качестве аналгезирующего средства также могут применяться ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как специфические ингибиторы COX-2 (например, целеоксиб, COX189 и рофекоксиб) в способах или композициях согласно настоящему изобретению.

Предпочтительные трициклические антидепрессанты выбирают из группы, включающей кломипрамин, амоксапин, нортриптилин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, доксепин, тримипрамин, протриптилин и имипрамин памоат.

Кроме того, в качестве аналгетика также предпочтительным является применение противосудорожных средств (например, габапентина), GABAB антагонистов (например, L-баклофена), опиодов, антагонистов ваниллоидного рецептора и агонистов каннабиоидного рецептора (CB), например агонистов CB1 рецептора в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

Для приготовления композиций ингибитора циклинзависимой киназы согласно настоящему изобретению квалифицированный специалист в данной области техники может использовать стандартные рекомендации из хорошо известных фармацевтических источников, таких как Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е изд. (Mack Publishing, 1995).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены известным способом в общепринятым твердом или жидким носителе или разбавителе и общепринятым фармацевтически приемлемом адьюванте в подходящем дозированном уровне. Предпочтительные препараты адаптированы для перорального применения. Такие формы для введения включают, например, пилюли, таблетки, таблетки с пленочным покрытием, таблетки с оболочкой, капсулы, порошки и депоформы.

Кроме того, настоящее изобретение также охватывает фармацевтические препараты для парентерального введения, включая кожное, интраназальное, внутрижелудочное, внутрикожное, внутрисосудистое, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интраназальное, внутривагинальное, внутривещечное, чрескожное, ректальное, подкожное, подъязычное, местное или трансдермальное введение, где указанные препараты дополнительно к местным носителям и/или разбавителям содержат по меньшей мере один ингибитор согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере один ингибитор согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента, обычно вводятся совместно с подходящими носителями, выбранными в соответствии с предназначенной формой введения, то есть для перорального введения в форме таблеток, капсул (либо твердых заполненных либо полутвердых заполненных или жидких заполненных), порошков для разбавления, гелей, эликсиров, диспергируемых гранул, сиропов, суспензий и др., и согласующихся с общепринятыми фармацевтическими практиками. Например, для перорального введения в форме таблеток или капсул активный компонент лекарственного средства может быть объединен с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, предпочтительно с инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальций фосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (капсулы, заполненные жидкостью) и др.

Кроме того, подходящие связующие, смазывающие вещества, дезинтегрирующие вещества и крахмали также могут быть включены в таблетку или капсулу. Порошки и таблетки могут содержать от приблизительно 5 до приблизительно 95 вес.% ингибитора циклинзависимой киназы в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном патенте, или его аналогов или соответствующей фармацевтически активной соли в качестве активного компонента.

Подходящие связующие включают, без ограничений, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные заменители сахара, природные и синтетические смолы, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и воски. Из подходящих смазывающих веществ могут быть упомянуты борная кислота, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и др.

Подходящими агентами, вызывающими дезинтеграцию, являются крахмал, метилцеллюлоза, агар,

бентонит, ксантановая смола, гуаровая смола и др. Также могут быть включены подсластители и ароматизаторы, а также консерванты, если это является подходящим. Агенты, вызывающие дезинтеграцию, разбавители, смазывающие вещества, связующие и т.д. более подробно обсуждаются ниже.

Растворимые полимеры в качестве нацеленных носителей лекарственных средств могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтилспартамидфенол или полиэтиленоксидполиллизин, замещенный пальмитоиловым остатком. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть соединены с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для осуществления контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полиактиковая кислота, полиэпсилон капролактон, полигидроксибутировая кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и перекрестно спитые или амифатические блок-сополимеры гидрогелей.

Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в форме с замедленным высвобождением для обеспечения высвобождения с контролируемой скоростью любого одного или нескольких компонентов или активных ингредиентов для оптимизации терапевтического(их) эффекта(ов), например, антигистаминной активностью и др. Подходящие дозируемые формы замедленного высвобождения включают таблетки, имеющие слои с различными скоростями распадания или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, импрегнированные активными компонентами, и сформированы в форме таблетки или капсулы, содержащие такие импрегнированные или инкапсулированные пористые полимерные матрицы.

Препараты в жидкой форме включают растворы, супензии и эмульсии. В качестве примера могут быть упомянуты вода или растворы воды/пропиленгликоля для парентеральных инъекций или добавлены подсластители и глушители для пероральных растворов, супензий и эмульсий. Препараты в жидкой форме также могут включать растворы для интраназального введения.

Аэрозольные препараты пригодны для ингаляции, могут включать растворы и твердые препараты в порошкообразной форме, которые могут быть представлены в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный, сжатый газ, например азот.

Для приготовления суппозиториев сначала расплавляют низкоплавкий воск, например смесь глицеридов с жирными кислотами, такую как масло, и затем в нее гомогенно диспергируют активный компонент, например, путем перемешивания. После этого расплавленную, гомогенную смесь вливают в отливочные формы необходимого размера, позволяют охладиться и таким образом они отвердевают.

Также охватываются препараты в твердых формах, которые превращают непосредственно перед использованием в препараты в жидких формах для перорального или парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, супензии и эмульсии.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут доставляться трансдермально. Трансдермальные композиции могут быть представлены в виде крема, лосьона, аэрозоля и/или эмульсии и могут быть включены в трансдермальную систему доставки матриксного или резервуарного типа, как известно в данной области для этой цели.

Термин капсула, как используется в настоящем патенте, относится к специальному контейнеру или оболочке, изготовленной, например, из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или денатурированных желатинов или крахмала для поддержания или содержания композиций, содержащих активный(е) компонент(ы). Капсулы с твердыми оболочками обычно готовят из гомогенизированного желатина или желатина с относительно высокой прочностью геля из костей или кожи свиньи. Сама капсула может содержать незначительные количества красителей, глушителей, пластификаторов и/или консервантов. Под таблеткой подразумевают спрессованную или отформованную твердую дозированную форму, которая содержит активные компоненты с подходящими разбавителями. Таблетка может быть приготовлена путем прессования смесей или гранулятов, полученных путем влажного гранулирования, сухого гранулирования или путем сжатия, что хорошо известно квалифицированному специалисту в данной области техники.

Пероральные гели относятся к активным компонентам, диспергированным или солюбилизованным в гидрофильном полутвердом матриксе.

Порошки для восстановления содержат порошковые смеси, содержащие активные компоненты и подходящие разбавители, которые могут быть супендированы, например, в воде или в соке.

Подходящие разбавители представляют собой вещества, которые обычно составляют основную часть композиции или дозированной формы. Подходящими разбавителями являются сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, и целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза. Количество разбавителя в композиции может находиться в интервале от приблизительно 5 до приблизительно 95 вес.% от общего веса композиции, предпочтительно от приблизительно 25 до приблизительно 75 вес.% и более подходящее от приблизительно 30 до приблизительно 60 вес.%.

Термин "агенты, вызывающие дезинтеграцию" относится к материалам, добавляемым к композиции для поддержания дезинтеграции и высвобождения фармацевтически активных компонентов лекарственного средства. Подходящие агенты, вызывающие дезинтеграцию, включают крахмалы, модифици-

рованные крахмалы, "растворимые в холодной воде", такие как натрийкарбоксиметилкрахмал, природные и синтетические смолы, такие как плод рожкового дерева, карайя, гуар, трагакант и агар, производные целлюлозы, такие метилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллические целлюлозы и перекрестно сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как натрийкроскармеллоза, альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия, глины, такие как бентониты, и шипучие смеси. Количество дезинтегранта в композиции может находиться в интервале от приблизительно 2 до приблизительно 20 вес.% композиции, более подходящее от приблизительно 5 до приблизительно 10 вес.%.

Связующие представляют собой вещества, которые связывают или "склеивают" вместе порошкообразные частицы и делают их способными к сцеплению путем образования гранул, таким образом выполняют роль "адгезива" в препарате. Связующие добавляют силу сцепления, которая уже доступна в разбавителе или наполнителе. Подходящими связующими являются сахара, такие как сахароза, крахмалы, полученные из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, природные смолы, такие как гуммиарабик, желатин и трагакант, производные водорослей, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия и альгинат аммоний кальция, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как магнийалюминийсиликат. Количество связующего в композиции может находиться в интервале от приблизительно 2 до приблизительно 20 вес.% композиции, подходящее от приблизительно 3 до приблизительно 10 вес.% и более подходящее от приблизительно 3 до приблизительно 6 вес.%.

Смазывающие вещества относятся к классу веществ, которые добавляют к дозированной форме для предоставления возможности таблеткам, гранулам и др. после прессования высвобождаться из пресс-формы или выдавливаться путем уменьшения трения или истирания. Подходящие смазывающие вещества включают металлические стеараты, такие как стеарат магния, стеарат кальция или стеарат калия, стеариновая кислота, тугоплавкие воска и другие водорастворимые смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D,L-лейцин. Смазывающие вещества обычно добавляют на очень поздней стадии перед прессованием, так как они должны присутствовать на поверхности гранул. Количество смазывающего вещества в композиции может находиться в интервале от приблизительно 0,2 до приблизительно 5 вес.% композиции, подходящее от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 вес.% и более подходящее от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,5 вес.% композиции.

Скользящие вещества представляют собой материалы, которые предотвращают спекание компонентов фармацевтической композиции вместе и улучшают характеристики текучести гранулята таким образом, что поток является выровненным и однородным. Подходящими скользящими веществами являются диоксид кремния и тальк.

Количество скользящего вещества в композиции может находиться в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 вес.% конечной композиции, подходящее от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 вес.%.

Красители представляют собой наполнители, которые обеспечивают окрашивание композиции или дозированной формы. Такие наполнители могут включать красители пищевого класса, абсорбированные на подходящем адсорбенте, таком как глина или оксид алюминия. Количество красителя может изменяться от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 вес.% композиции, подходящее от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 вес.%.

Настоящее изобретение относится к введению композиций, содержащих в качестве активного компонента ингибитор циклинзависимой киназы субъекту, который в этом нуждается, для лечения любого типа боли, воспалительных нарушений, иммунологических заболеваний, пролиферативных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний или нейродегенеративных заболеваний.

"Субъект, который в этом нуждается" включает животное, подходящее млекопитающее, и наиболее подходящее человека, которые предположительно ощущают любой тип боли, воспалительные нарушения, иммунологические заболевания, пролиферативные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания или нейродегенеративные заболевания в ближайшем будущем или который имеет продолжающийся опыт указанных состояний. Например, такое животное или человек может иметь продолжающееся состояние, которое вызывает боль в настоящее время и, вероятно, будет продолжать вызывать боль, или животное или человек был подвергнут, подвергается или будет подвергаться процедуре или событию, которые обычно имеет болезненные последствия. Хронические болезненные состояния, такие как диабетическая невропатическая гипералгезия и коллагеновые сосудистые заболевания, являются примером первого типа; стоматологические вмешательства, в особенности в области воспаления или повреждения нерва, и воздействие токсина (включая воздействие химиотерапевтических средств) являются примерами последнего типа.

Для достижения терапевтического эффекта соответствующий ингибитор циклинзависимой киназы вводят в терапевтически эффективном количестве.

Термин "терапевтически эффективное количество" используется для указания количества активного соединения, или фармацевтического средства, которое вызывает указанный биологический или медицинский ответ. Этот ответ может происходить в ткани, системе, животном или человеке, который пред-

полагает получить исследователь, ветеринар, врач или практикующий специалист, и включает облегчение симптомов заболевания, подвергаемого лечению. В контексте настоящего изобретения терапевтически эффективное количество включает, например, количество, которое уменьшает боль, в частности воспалительную или невропатическую боль. Специфически терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое проявляет гипоалгезирующее действие у животного, подвергаемого лечению.

Такое эффективное количество будет изменяться для разных субъектов в зависимости от нормальной чувствительности субъекта, например, к боли, его роста, веса, возраста и состояния здоровья, источника боли, способа введения ингибитора CDK, конкретного вводимого ингибитора и других факторов. Вследствие этого рекомендуется эмпирически определять эффективное количество для конкретного субъекта, учитывая конкретный набор обстоятельств.

Изобретение далее более подробно описывается со ссылкой на примеры и чертежи, на которых:

на фиг. 1 схематически показана модель умеренного повреждения нерва (модель SNI, как разработано Decosterd и Woolf (2000), которая характеризуется лигированием и рассечением двух веток седалищного нерва (а именно большеберцового и общего малоберцового нервов), оставляя интактным икроножный нерв;

на фиг. 2 схематически показана возможная роль CDK9 в качестве мишени для развития боли;

на фиг. 3 показаны результаты измерения цитокинов (TNF α), осуществленных на мышах с LPS-индуцированных после введения соединений 1A и 16A;

на фиг. 4A и 4B представлены эффекты введения соединений 1A, 16A, 20A и 25A на экспрессию TNF α и IL-6 в LPS индуцированных THP-1 макрофагах. На фиг. 4A показаны результаты TNF α -измерений в LPS-индуцированных THP-1 макрофагах. На фиг. 4B показаны результаты IL-6 измерений в LPS-индуцированных THP-1 макрофагах.

Общие методы получения соединений.

Все реагенты получали от ACROS Organics, Aldrich, Lancaster, Maybridge и Boron Molecular.

ЖХ/МС анализы для соединений осуществляли на Surveyor MSQ (Thermo Finnigan, USA) с АРС1 ионизацией.

1 Н ЯМР спектры записывали на спектрометре "MERCURY Plus 400 МГц" (Varian). Значения химических сдвигов представляли в ч./млн относительно тетраметилсилана (TMC) с протонным резонансом остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта.

Точки плавления определяли на приборе Sanyo Gallenkamp.

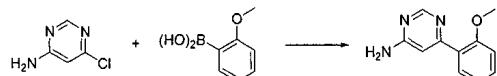
Аналитические методы.

ЯМР спектры анализировали на спектрометре Bruker AM 400 или на спектрометре Varian 400 МГц Mercury Plus. Использовали следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет) и m (мультиплет). ESI-МС: масс-спектры анализировали на масс-спектрометре MDS Sciex API 365, оборудованном Ionspray™ интерфейсом (MDS Sciex; Thorn Hill, ON, Канада). Установки прибора, сбор данных и обработку контролировали с помощью Biosystems (Foster City, CA, USA) Analyst™ программного обеспечения для Windows NT™. Осуществляли 50-100 сканирований с помощью режима сканирования Q1 положительной ионизации для накопления пиков. Растворы образцов разводили 50% метанолом в 0,5% муравьиной кислоты для достижения концентраций приблизительно 10 мкг/мл. Каждый раствор образца вносили непосредственно с помощью микроширица (1 мл) через инфузионный насос (Harvard Apparatus 22; Harvard Instruments; Holliston, MA, USA) и кварцевой капиллярной трубки со скоростью 20 мкл/мин. Тонкослойную хроматографию (TCX) осуществляли с применением Macherey Nagel Polygram® SIL G/UV₂₄₅. Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света при 254 нм с последующим окрашиванием перманганатом калия или нингидрином. Растворители дистиллировали перед использованием. Все коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Аналитическую ВЭЖХ осуществляли с помощью устройства Merck-Hitachi: AcN-вода (скорость потока: 1 мл мин.⁻¹), колонка: LiChrosphere 5um RP18e, 125×4,0 мм (Merck), использовали насос: L-7100 Merck-Hitachi. Использовали градиенты А, В и С для определения очищенных соединений в образцах. Характеристика градиента А: начиная от AcN-вода (5/95) при t=0 мин до AcN-вода (50/50) с течение 15 мин, до AcN-вода (95/5) через дополнительные 5 мин, остальное для дополнительных 3 мин при AcN-вода (95/5); характеристика градиента В: начиная от AcN-вода (5/95) при t=0 мин до AcN-вода (60/40) в течение 15 мин, до AcN-вода (95/5) через дополнительные 5 мин, остальное для дополнительных 10 мин при AcN-вода (95/5); характеристика градиента С: начиная от AcN-вода (20/80) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 30 мин. Препартивную ВЭЖХ осуществляли с помощью устройства Merck-Hitachi: AcN-вода (скорость потока: 6 мл/мин), колонка: LUNA C18(2) 100A, 250×21,2 мм, 10 мкм (Merck), интерфейс: D-7000, UV-VIS детектора: L-7420, использовали насос: L-6250 Merck-Hitachi.

Примеры из табл. 1.

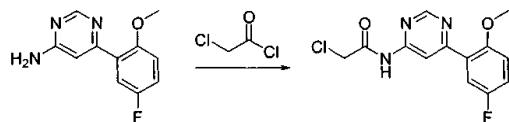
Способы и приготовление исходных веществ.

Приготовление 6-(2-метоксифенил)пириимидин-4-амина, общая методика приготовления пириимидинов класса А.



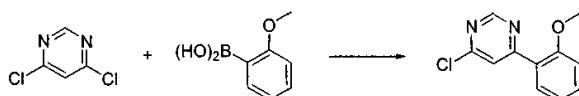
К раствору 2-метоксифенилбороновой кислоты (20,0 г, 155 ммоль) в 500 мл 1,4-диоксана добавляли 200 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Продували аргоновым газом в течение 30 мин при комнатной температуре. 4-Амино-6-хлорпириимидин (28,1 г, 186 ммоль) и тетракистрифенилфосфин-палладий (9,00 г, 77,5 ммоль) одновременно добавляли к реакционной смеси и аргоновый газ барботировали дополнительно в течение 40 мин. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч, ТСХ подтверждала завершение реакции и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между ДХМ и водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной гель-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя в 15% этилацетатом в ДХМ, и получали 6-(2-метоксифенил)пириимидин-4-амин (18,0 г, 58%). ^1H -ЯМР: (DMSO-d_6): δ 8,17 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,41 (1H, t), 6,96-7,06 (2H, m), 6,95 (1H, s), 3,98 (3H, s); МС (m/z)=202,1 (M^+H).

Приготовление 2-хлор-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пириимидин-4-ил)ацетамида, общая методика приготовления пириимидинов класса В.



Хлорацетилхлорид (2,30 г, 1,62 мл, 20,4 ммоль) медленно добавляли к суспензии 6-(5-фтор-2-метоксифенил)пириимидин-4-амина (3,00 г, 13,7 ммоль) в хлороформе (15 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли NEt_3 (2,80 г, 3,87 мл, 27,5 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч. После завершения реакции летучие компоненты упаривали. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, и высушивали, получая 2,20 г (54,4%) желательного соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,27 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); МС (m/z): 296 (M^+H); ВЭЖХ чистота: 98,3%.

Приготовление 4-хлор-6-(2-метоксифенил)пириимидина, общая методика приготовления пириимидинов класса С.



К раствору 2-метоксифенилбороновой кислоты (10,0 г, 66,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) и воде (40 мл) добавляли 4,6 дихлорпириимидин (10,1 г, 67,8 ммоль). К реакционной смеси добавляли диацетат палладия (750 мг, 3,30 ммоль) и PPh_3 (1,76 г, 6,70 ммоль) и карбоната натрия (21,3 г, 201 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной гель-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя с помощью 30% этилацетата в гексане, и получали соединение 9,0 г (61,9%) ожидаемого продукта.

Методы.

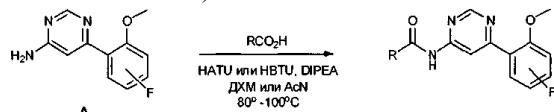
Метод 1: (через хлорангидрид).



Тионилхлорид (2 экв.) по каплям добавляли к охлажденной смеси карбоновой кислоты RCOOH (1 экв.) и 2 капли безводного ДМФА в безводном ДХМ и перемешивали при комнатной температуре (или нагревали в колбе с обратным холодильником) в течение 1-2 ч. Летучие компоненты упаривали и оставшийся хлорангидрид растворяли в безводном ДХМ/ AcN . В другой колбе ресуспендировали в смеси амина А (1 экв.) и NEt_3 (3-4 экв.) в безводном ДХМ/ AcN и по каплям добавляли раствор хлорангидрида при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч и закаливали в избытке раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая неочищенный остаток. Остаток подвергали любой из

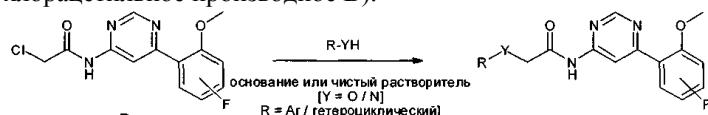
препаративной ТСХ/ВЭЖХ для выделения очищенного соединения.

Метод 2: (через НАТУ/НВТУ сочетание).



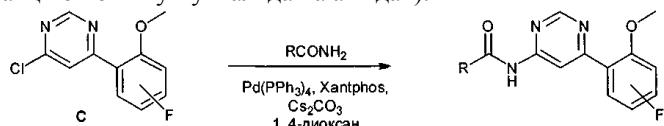
DIPEA (2 экв.) добавляли к раствору карбоновой кислоты RCOOH (1 экв.) в ДХМ или AcN и перемешивали в течение 15-20 мин в запечатанной трубке. Добавляли НАТУ или НВТУ (1 экв.) и смесь продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до получения прозрачного раствора. Добавляли амин A (1 экв.), смесь снова продували в течение 10 мин и затем нагревали при 80-100°C в запечатанной трубке в течение 2-18 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали, как описано в методе 1. При очистке путем preparative ТСХ/ВЭЖХ получали очищенные соединения.

Метод 3: (через хлорацетильное производное B).



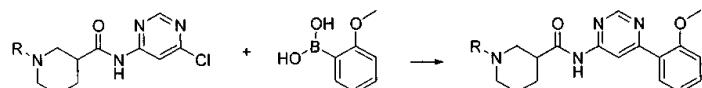
Амин/гидроксильное производное R-YH (Y=O/N; 2 экв.) (неразбавленный или с 2 экв. карбоната калия) ресуспенсировали в безводном AcN/ДМФА и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли раствор хлорацетильного производного B (1 экв.) в безводном AcN/ДМФА и всю смесь перемешивали при комнатной температуре (или при 80-85°C) в течение 2-8 ч. Реакционную смесь разводили избытком воды и экстрагировали этилацетатом. После этого органический слой последовательно промывали водой, соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали насухо в вакууме. Таким образом, полученный остаток подвергали preparative ТСХ/ВЭЖХ, получая чистые соединения.

Метод 4: (через реакцию по типу Бухвальда на амидах).



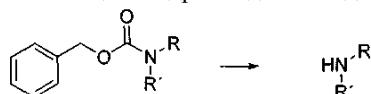
Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (5 мол.%) добавляли к смеси амида RCONH₂ (1 экв.) и C (1 экв.) в безводном 1,4-диоксане в безводной запечатанной трубке и продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли карбонат цезия (2 экв.) и ксантфос (10 мол.%) и всю массу снова продували аргоном в течение 15 мин и запечатывали. Затем реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3-6 ч, после этого охлаждали до комнатной температуры. Затем ее вливали в избыток воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали насухо в вакууме. Таким образом, полученный остаток подвергали preparative ТСХ/ВЭЖХ, получая чистые соединения.

Метод 5: (через сочетание Сузуки с бороганической кислотой и соответствующим хлорпиримидином).



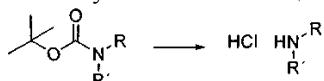
К раствору бороновой кислоты (1,25 ммоль) в смеси ТГФ и воды (6 мл, 1:1) добавляли 6-хлорпиримидин-4-илкарбамоилпiperидин (1,0 ммоль) при 0°C, затем добавляли ацетат палладия (2,1 ммоль), PPh₃ (2,1 ммоль) и насыщенный раствор карбоната натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч и затем фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии, используя гексан/этилацетат в качестве элюента, и получали очищенный продукт.

Метод 6: (через снятие защиты с помощью гидроксида палладия в атмосфере водорода).



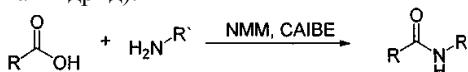
К раствору Сbz-защищенного соединения (15 ммоль) в 50 мл метанола добавляли 20% гидроксид палладия (1,5 г) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель упаривали. Полученную смесь ресуспенсировали в простом диэтиловом эфире, перемешивали, фильтровали, промывали простым диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали путем preparative ТСХ/ВЭЖХ.

Метод 7: (через снятие защиты в кислых условиях с помощью HCl).



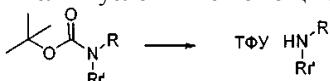
К раствору Вос-защищенного соединения (1 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 20 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 3 ч. После этого растворитель упаривали, получая неочищенную амин гидрохлоридную соль, которую очищали путем препаративной ТСХ/ВЭЖХ.

Метод 8: (через смешанный ангидрид).



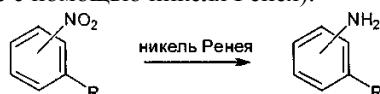
NMM (131 мг, 143 мкл, 1,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому и охлажденному раствору (-15°C) карбоновой кислоты (1,3 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл). По каплям добавляли CAIBE (178 мг, 170 мкл, 1,3 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли подходящий амин (1,3 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) и смесь перемешивали 14 ч, в течение этого времени ей позволяли нагреться до комнатной температуры. Растворитель упаривали в вакууме и полученный остаток растворяли в этилацетате (10 мл), промывали 1н. HCl, водой, водным NaHCO₃, водой и соляным раствором (5 мл на промывочную стадию) и высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем подходящего хроматографического метода.

Метод 9: (через снятие защиты в кислых условиях с помощью ТФУ).



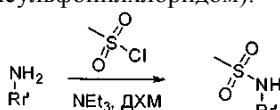
К раствору Вос-защищенного соединения (0,1 ммоль) в небольшом количестве ДХМ добавляли смесь ТФУ/ДХМ (4 мл, 1:1). Этот раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем препаративной ТСХ/ВЭЖХ.

Метод 10: (через гидрирование с помощью никеля Ренея).



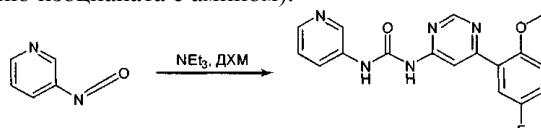
К раствору нитро-производного (2 ммоль) в 10 мл метанола добавляли никель Ренея (0,2 г) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целик и растворитель упаривали. Полученную смесь ресуспендировали в простом диэтиловом эфире, перемешивали, фильтровали, промывали простым диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали путем препаративной ТСХ/ВЭЖХ.

Метод 11: (через сочетание с метансульфонилхлоридом).



К раствору амина (1 ммоль) и NEt₃ (2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,05 ммоль) при 0°C. После перемешивания дополнительно в течение 0,5 ч реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл), промывали водой и соляным раствором (5 мл на промывочную стадию) и высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем подходящего хроматографического метода.

Метод 12: (через реакцию изоцианата с амином).



К раствору изоцианата (1 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли раствор амина (1 ммоль) в толуоле (2 мл) при 0°C. Полученную смесь нагревали в запечатанной трубке при 130-140°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл), промывали водой и соляным раствором (5 мл на промывочную стадию) и высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем подходящего хроматографического метода.

Синтез примеров.

Пример 1. (3R)-N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид.

Приготовление предшественника (R)-бензил 3-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-амина (5,80 г, 28,8 ммоль) в 60 мл ДХМ добавляли 4-диметиламинопиридин (4,16 г, 34,0 ммоль), затем добавляли N-Cbz никекотиновый хлорангидрид (8,00 г, 28,4 ммоль) [приготовленный из N-Cbz никекотиновой кислоты и оксалилхлорида] по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный неочищенный остаток пропускали через подушку силикагеля, элюируя 25% этилацетатом в гексане, и получали (R)-бензил 3-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил-карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (8,5 г, выход: 67%). ^1H -ЯМР: (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,91 (1H, dd), 7,45-7,35 (5H, m), 7,16-7,00 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,40-4,26 (1H, m), 4,18-4,02 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,41-3,17 (2H, m), 3,08-2,92 (1H, m), 2,60-2,41 (1H, m), 2,18-1,55 (4H, m); МС (m/z)=407,1.

Приготовление примера 1.

К раствору (R)-бензил 3-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил-карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (7,0 г) в 50 мл метанола добавляли 10% гидроксид палладия (1,5 г) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целин и растворитель упаривали. Полученную смесь ресуспенсировали в простом диэтиловом эфире, перемешивали, фильтровали, промывали простым диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая пример 1 в виде белого твердого вещества (3,5 г, выход: 72%). ^1H -ЯМР: (ДМСО- d_6): δ 11,10 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,84 (1H, d, J =10 Гц), 7,48 (1H, dd), 7,20-7,04 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,06-2,56 (5H, m), 1,96-1,32 (4H, m); МС (m/z)=312,9 (M+H); $t_{\text{пл.}}$: 210-213°C; аналитическая чистота: 95,5%; хиральная чистота [R=91,62% и S=8,37%].

Пример 2. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид·ТФУ.

Приготовление предшественника бензилового эфира 3-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты. К раствору 5-фтор-2-метоксифенил бороновой кислоты (0,20 г, 1,1 ммоль) в смеси ТГФ и воды (6 мл, 1:1) добавляли бензил 3-(6-хлорпиrimидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (0,35 г, 1,0 ммоль) при 0°C, затем добавляли ацетат палладия (12 мг, 0,054 ммоль), PPh_3 (31 мг, 0,12 ммоль) и насыщенный раствор карбоната натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч и затем фильтровали через слой целината, который промывали этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии, используя гексан/этилацетат (4:1) в качестве элюента, и получали 0,31 г (выход: 53,8%) бензилового эфира 3-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Приготовление примера 2.

Смесь бензилового эфира 3-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,5 ммоль), метанола (7 мл) и 20% гидроксида палладия (0,12 г, 50% мас./мас.) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Затем ее фильтровали через слой целината, который промывали метанолом. Фильтраты упаривали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии, получая 0,125 г желательного продукта вместе с неотделяемой примесью. При дальнейшей очистке путем препаративной ВЭЖХ получали 2 мг (выход: 0,8%) N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида в виде ТФУ соли. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 и D_2O): δ 1,6-1,7 (m, 2H), 1,75-1,9 (m, 1H), 2-2,1 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,15-3,2 (m, 1H), 3,3-3,35 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,35-7,4 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H); МС (m/z): 331 (M+H).

Пример 3. N-(6-(2-Фтор-6-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид·ТФУ.

Приготовление предшественника бензилового эфира 3-[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты. К раствору 2-фтор-6-метоксифенил бороновой кислоты (0,20 г, 1,1 ммоль) в смеси ТГФ и воды (6 мл, 1:1) добавляли бензиловый эфир 3-(6-хлорпиrimидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,35 г, 0,93 ммоль) при 0°C, затем добавляли ацетат палладия (12 мг, 54 мкмоль), PPh_3 (31 мг, 0,12 ммоль) и насыщенный раствор карбоната натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч и затем фильтровали через слой целината, который промывали этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии, используя гексан/этилацетат (4:1) в качестве элюента, и получали 0,31 г (выход: 66,7%) бензилового эфира 3-[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Приготовление примера 3.

Смесь бензилового эфира 3-[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,3 г, 0,6 ммоль), метанола (7 мл) и 20% гидроксида палладия (0,12 г, 50% мас./мас.) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Затем ее фильтровали через слой целита, который промывали метанолом. Фильтраты упаривали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии, получая 0,2 г (выход 93,8%) желательного продукта вместе с неотделяемой примесью. При дальнейшей очистке путем препаративной ВЭЖХ получали 2 мг (выход: 0,9%) N-(6-(2-фтор-6-метоксифенил)пирамидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида в виде ТФУ соли. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 и D_2O): δ 1,6-1,7 (m, 2H), 1,75-1,8 (m, 2H), 2-2,1 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,35 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 6,8-6,9 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,9 (s, 1H); МС (m/z): 331 (M+H).

Пример 4. N-(6-(2,6-Диметоксифенил)пирамидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид·ТФУ.

Приготовление предшественника бензилового эфира 3-[6-(2,6-диметоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты. К раствору 2,6-диметоксифенил бороновой кислоты (0,60 г, 3,3 ммоль) в смеси диметоксистан/вода (8 мл, 3:1) добавляли бензиловый эфир 3-(6-хлорпирамидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,82 г, 2,2 ммоль), затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,15 г, 0,13 ммоль) и насыщенный раствор карбоната калия (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч, затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии, используя гексан/этилацетат (4:1) в качестве элюента, и получали 0,80 г (выход: 53%) бензилового эфира 3-[6-(2,6-диметоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Приготовление примера 4.

Метод 6: выход: 0,2%.

Смесь бензилового эфира 3-[6-(2,6-диметоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (800 мг, 1,68 ммоль), метанола (7 мл) и 20% гидроксида палладия (400 мг, 50% мас./мас.) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Затем ее фильтровали через слой целита, который промывали метанолом. Фильтраты упаривали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии, получая 120 мг желательного продукта вместе с неотделяемой примесью. При дальнейшей очистке путем препаративной ВЭЖХ получали 2 мг [6-(2,6-диметоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-3-карбоновой кислоты в виде ТФУ соли. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 и D_2O): δ 1,6-1,7 (m, 2H), 1,75-1,9 (m, 1H), 2-2,1 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,15-3,2 (m, 1H), 3,3-3,35 (m, 1H), 3,6 (s, 6H), 6,8 (d, 2H), 7,35-7,5 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,9 (s, 1H); МС (m/z): 342 (M+H).

Примеры 5 и 6. N-(6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид, приготовление рацемической смеси.

К раствору 6-оксопиперидин 3-карбоновой кислоты (0,21 г, 1,5 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли НВТУ (1,13 г, 2,98 ммоль) и DIPEA (0,30 г, 0,39 мл, 2,3 ммоль) в условиях охлаждения на льду, затем ему позволяли перемешиваться при комнатной температуре в течение 45 мин. К этой реакционной смеси добавляли амин А (0,30 г, 1,5 ммоль) в безводном ДМФА по каплям в условиях охлаждения на льду. После этого реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 120°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, ДМФА упаривали полностью, затем ее растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали водой (2×15 мл), затем соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4), упаривали при пониженном давлении. Финальную очистку осуществляли путем колоночной хроматографии, используя флэш-силикагель (10% метанол/ДХМ), и получали 78 мг (выход: 17%) желательного продукта.

Разделение рацемической смеси N-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамида на примеры 5 и 6.

Примеры 5 и 6 разделяли на энантиомеры путем очистки с хиральной ВЭЖХ, исходя из 82,5 мг рацемата, и получали 40 мг каждого энантиомера, используя методы:

препаративный метод: колонка: 250×50 мм CHIRALPAK® AD-H 5 мкм;

подвижная фаза: гептан/этанол/диэтиламин: 70/30/0,1;

скорость потока: 120 мл/мин;

определение: УФ 325 нм;

температура: 25°C;

аналитический метод: колонка: 250×4,6 мм CHIRALPAK® IB 5 мкм;

подвижная фаза: гептан/этанол/диэтиламин: 70/30/0,1;

скорость потока: 1 мл/мин;

определение: DAD 280 нм;

температура: 30°C.

Пример 5. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,02-2,08 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=280$ нм, [аналитический метод]): t_r 14,1 мин (99,3%); $t_{pl.}$:

205-208°C; Удельное вращение плоскости поляризации света: 41,08.

Пример 6. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,02-2,08 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ (λ =280 нм, [аналитический метод]): t_r 18,5 мин (99,0%); t_{pl} : 203-207°C; удельное вращение плоскости поляризации света: -40,67.

Пример 7. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 7 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 41%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,69-2,73 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 3H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,82 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,10 (td, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,89 (d, 1H); МС (m/z): 371 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 12,0 мин (99%).

Пример 8. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид.

Пример 8 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 51%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,70 (d, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 2,82 (s, 3H, CH_3), 3,45-3,53 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,65-3,74 (m, 2H, CH_2), 3,90 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 7,10 (t, ^3J =7,5 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,18 (d, ^3J =8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,49-7,54 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75 (dd, ^3J =7,9 Гц, ^4J =1,6 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,70 (d, ^5J =0,8 Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 8,89 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 11,3 мин (98%).

Пример 9. 1-Этил-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид.

Пример 9 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 56,7%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,10-1,15 (m, 3H, CH_2-CH_3), 2,71 (d, ^3J =7,9 Гц, 2H, CH_2-CH_3), 3,30-3,33 (m, 2H, CH_2-CH), 3,42-3,52 (m, 1H, CH_2-CH), 3,66-3,76 (m, 2H, CH_2-CH), 3,90 (d, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 7,07-7,12 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,19 (d, ^3J =8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,49-7,54 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,74 (dd, ^3J =7,9 Гц, ^4J =1,7 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,70 (d, ^5J =1,2 Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 8,90 (d, ^5J =1,2 Гц, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 341 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 12,4 мин (99%).

Пример 10. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексан-1,1-дикарбоксамид.

Пример 10 синтезировали в соответствии с методом 4, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Sunfire C18 (250×50 мм; 10 мкм). Подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (50:50) и скорость потока: 118 мл/мин, λ =210 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,58 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,73-7,70 (dd, 1H), 7,52 (s, br., 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,56 (d, 4H); МС (m/z): 331 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 13,5 мин (100%); t_{pl} : 190°C.

Пример 11. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-1,4,5,6-тетрагидро-6-оксо-1-пропилпиридазин-3-карбоксамид.

Пример 11 синтезировали в соответствии с методом 4, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH_4OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 4 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); МС (m/z): 386 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 19,0 мин (100%); t_{pl} : 200°C.

Пример 12. 1-втор-Бутил-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид.

Пример 12 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 36,2%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,86 (td, ^3J =7,5 Гц, ^4J =2,1 Гц, 3H, CH_2-CH_3), 1,15 (d, ^3J =6,6 Гц, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1,48-1,59 (m, 2H, CH_2-CH_3), 2,71-2,75 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$), 3,42-3,52 (m, 1H, $\text{CH}-\text{C}(\text{O})$), 3,55-3,70 (m, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3,91 (d, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 3,99-4,06 (m, 1H, $\text{CH}-\text{N}$), 7,10 (td, ^3J =7,5 Гц, ^4J =0,8 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,18 (d, ^3J =8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,49-7,54 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75 (dd, ^3J =7,9 Гц, ^4J =1,7 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,70 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 8,90 (s, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 369 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 13,2 мин (100%).

Пример 13. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид.

Пример 13 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 44,3%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,79 (qu, ^3J =6,6 Гц, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2,68-2,72 (m, 2H, CH_2), 3,29 (s, 3H, CH_3), 3,31-3,50 (m, 5H, CH_2), 3,65-3,75 (m, 2H, CH_2), 3,88 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 7,05 (t, ^3J =7,5 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,13 (d, ^3J =8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,42-7,48 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75 (dd, ^3J =7,9 Гц, ^4J =2,1 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,66 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 8,82 (s, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 385 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): t_r 11,1 мин (96,2%).

Пример 14. N-(6-(4-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 14 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 47,6%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, затем путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,7 мин (100%); $t_{пл.}$: 148°C.

Пример 15. N-(6-(2-Этоксифенил)пиrimидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 15 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,2%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, затем путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 341 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 11,2 мин (99,7%); $t_{пл.}$: 117°C.

Пример 16. N-(6-(2-Этокси-5-фторфенил)пиrimидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 16 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,1%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, затем путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 359 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 11,3 мин (95,2%); $t_{пл.}$: 208°C.

Пример 17. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 17 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,5%, очищали путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 M NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 48 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,72-7,69 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,27 (слито в растворителем, ~2H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (m, 1H); МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,4 мин (97%); $t_{пл.}$: 245°C.

Пример 18. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксамид.

Пример 18 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 11,7%, очищали путем preparativной TCX, используя силикагель (GF254), и элюировали с помощью 5% MeOH в хлороформе. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,72-3,56 (m, 4H), 2,72-2,58 (m, 3H); МС (m/z): 331 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,9 мин (100%); $t_{пл.}$: 222°C.

Пример 19. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2,6-диоксопиперидин-4-карбоксамид.

Пример 19 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3,5%, сначала очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя 0-4% MeOH в хлороформе, и затем путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку Kromasil C18 (250×30 мм; 10 мкм). Подвижная фаза: 0,01 M NH₄OAc в AcN: AcN (70:30) и скорость потока: 42 мл/мин. $\lambda=210$ нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,12 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 4H); 359 МС (m/z): (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,0 мин (96%); $t_{пл.}$: 160°C.

Пример 20. N-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-оксопирролидин-1-карбоксамид.

Пример 20 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 12,4%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя 0-20% этилацетат в петролейном эфире. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,77-7,74 (dd, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H); МС (m/z): 288 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt (100%); $t_{пл.}$: 137°C.

Пример 21. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексан-1,1-дикарбоксамид.

Пример 21 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 7,3%, очищали путем preparativной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,52-1,56 (m, 4H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 7,06-7,10 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,18 (d, ³J=7,9 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,34 (s, br., 1H, HN), 7,45-7,52 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,87 (dd, ³J=7,5 Гц, ⁴J=1,7 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,63 (d, ⁵J=1,2 Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 8,90 (d, ⁵J=1,2 Гц, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 313 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 6,8 мин (90%).

Пример 22. (S)-трет-Бутил 2-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат.

Пример 22 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 55,8%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H, трет-Bu), 1,89-1,96 (m, 2H, CH₂), 2,16-2,32 (m, 1H, CH₂), 2,34-2,49 (m, 1H, CH₂), 3,34-3,58 (m, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 4,44-4,51 (m, 1H, CH-CH₂), 6,99 (d, ³J=8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,05 (t, ³J=7,5 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,38-7,43 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,89 (s, br., 1H, Метокси-Ar), 8,73 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar), 9,10 (d, ⁵J=1,2 Гц, 1H, Пиримидин-Ar); 399 МС (m/z): (M+H); ВЭЖХ

($\lambda=214$ нм, [C]): rt 13,1 мин (100%).

Пример 23. (2S)-N-(6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид·HCl.

Пример 23 синтезировали в соответствии с методом 7 с выходом 95%, очищали путем промывания с простым этиловым эфиром. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,08-2,14 (m, 2H, CH₂), 2,14-2,25 (m, 1H, CH₂), 2,53-2,63 (m, 1H, CH₂), 3,38-3,52 (m, 2H, CH₂), 3,95 (s, 3H, CH₃), 4,62 (dd, $^3\text{J}=8,7$ Гц, $^3\text{J}=6,6$ Гц, 1H, CH-CH₂), 7,19 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,27 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,62-7,67 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,75 (d, $^5\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 9,10 (d, $^5\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 299 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 8,1 мин (96%).

Пример 24. N-(6-(2-Этокси-4-фторфенил)пирамидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 24 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 1,5%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, затем путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 359 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,9 мин (100%); t_{пл.}: 222°C.

Пример 25. N-(6-(4-Фтор-2-изопропоксифенил)пирамидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 25 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 2,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 373 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 11,8 мин (100%); t_{пл.}: 105°C.

Пример 26. N-(6-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)пирамидин-4-ил)-6-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 26 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 18,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 373 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 12,2 мин (96,4%); t_{пл.}: 236°C.

Пример 27. N-(6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 27 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 11,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 298 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 17,1 мин (98,1%).

Пример 28. трет-Бутил 2-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат.

Пример 28 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 70,2%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, ротамеры): δ 1,36, 1,47 (s, 9H, трет-Bu), 2,49-2,62 (m, 1H, CH₂), 2,80-2,90 (m, 1H, CH₂), 3,80-3,88 (m, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 4,59-4,64, 4,65-4,71 (m, 1H, CH-CH₂), 7,08 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,17 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,47-7,53 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75-7,81 (m, 1H, Метокси-Ar), 8,68-8,74 (m, 1H, Пиримидин-Ar), 8,89 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 435 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 16,1 мин (100%).

Пример 29. 4,4-Дифтор-N-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид·HCl.

Пример 29 синтезировали в соответствии с методом 7 с выходом 93%, очищали путем промывания с простым этиловым эфиром. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,80-2,94 (m, 1H, CH₂), 3,09-3,21 (m, 1H, CH₂), 3,88-3,97 (m, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, CH₃), 4,98 (t, $^3\text{J}=8,7$ Гц, 1H, CH-CH₂), 7,17-7,22 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,28 (d, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,63-7,68 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,76 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,74 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar), 8,89 (d, $^5\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 335 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,3 мин (96,3%).

Пример 30. 2-Амино-N-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Пример 30 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 23,1%, затем методом 7, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,1 мин (94,1%).

Пример 31. 3-Амино-N-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Пример 31 синтезировали в соответствии с методом 7 с выходом 81%, исходя из примера 32, очищали путем промывания с простым этиловым эфиром. МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,9 мин (100%).

Пример 32. трет-Бутил 3-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил)циклогексилкарбамат.

Пример 32 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 23,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 427 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 19,0 мин (95,3%).

Пример 33. трет-Бутил 4-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил)циклогексилкарбамат.

Пример 33 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 22%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 427 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 18,6 мин (95,3%).

Пример 34. 4-Амино-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Пример 34 синтезировали в соответствии с методом 7 с выходом 76,7%, исходя из примера 33, очищали путем промывания с простым этиловым эфиром. МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,7 мин (98,1%).

Пример 35. трет-Бутил 2-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат.

Пример 35 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 57,7%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, ротамеры): δ 1,39, 1,49 (s, br., 9H, трет-Bu), 2,36-2,68 (m, 2H, CH₂), 3,60-3,86 (m, 2H, CH₂), 3,88 (s, 3H, CH₃), 4,50-4,62 (m, 1H, CH-CH₂), 5,18 (m, 0,5H, CH-CH₂), 5,31 (m, 0,5H, CH-CH₂), 7,06 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,13 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,43-7,48 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,75-7,81 (m, 1H, Метокси-Ar), 8,67 (s, br., 1H, Пиrimидин-Ar), 8,83 (s, 1H, Пиrimидин-Ar); МС (m/z): 417 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 16,5 мин (95%).

Пример 36. 4-Фтор-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид·HCl.

Пример 36 синтезировали в соответствии с методом 7 с выходом 100%, исходя из примера 35, очищали путем промывания с простым этиловым эфиром. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,62-2,74 (m, 1H, CH₂), 2,80-2,99 (m, 1H, CH₂), 3,57-3,72 (m, 1H, CH₂), 3,78-3,88 (m, 1H, CH₂), 3,98 (s, 3H, CH₃), 4,88 (dd, $^3\text{J}=3,3$ Гц, $^3\text{J}=10,8$ Гц, 1H, CH-CH₂), 5,41 (t, $^3\text{J}=3,8$ Гц, 0,5H, CH-CH₂), 5,54 (t, $^3\text{J}=3,8$ Гц, 0,5H, CH-CH₂), 7,19-7,25 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,31 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,67-7,72 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,74 (m, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,76 (d, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Пиrimидин-Ar), 9,18 (d, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Пиrimидин-Ar); МС (m/z): 317 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 8,6 мин (100%).

Пример 37. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиперидин-2-карбоксамид·ТФУ.

Вос-защищенный предшественник примера 37 синтезировали в соответствии с методом 2, после выделения и очистки пример 37 готовили путем метода 9 с выходом 28,7%. МС (m/z): 331 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,0 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 122°C.

Пример 38. 4-Амино-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·ТФУ.

Вос-защищенный предшественник примера 38 синтезировали в соответствии с методом 2, после выделения и очистки (выход: 60,5%) пример 38 готовили путем метода 9 с выходом 39,2%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,3 мин (98,4%); $t_{\text{пл.}}$: 162°C.

Пример 39. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид.

Пример 39 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 39,2%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 332 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 13,9 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 155°C.

Пример 40. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-оксопиперидин-4-карбоксамид.

Пример 40 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 12,3%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,9 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 225°C.

Пример 41. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбоксамид.

Пример 41 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 6,7%. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 13,6 мин (99,3%); $t_{\text{пл.}}$: 180°C.

Пример 42. Тетрагидро-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2Н-пиран-4-карбоксамид.

Пример 42 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 21,9%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 314 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 11,9 мин (100%).

Пример 43. Тетрагидро-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2Н-тиопиран-4-карбоксамид.

Пример 43 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 8,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 330 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 14,8 мин (85,7%).

Пример 44. 4-Ацетамиdo-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 44 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 19,2%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,66-1,75 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 2,51-2,57 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,11-4,13 (m, 1H), 5,81 (s, br., 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,56 (s, br., 1H); МС (m/z): 387 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 14,2 мин (99,1%).

Пример 45. 3-Амино-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Вос-защищенный предшественник примера 45 синтезировали в соответствии с методом 2, после выделения и очистки (выход: 42,2%) пример 45 готовили путем метода 7 с выходом 69,2%. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 10,1 мин (100%).

Пример 46. (1S,2R)-2-Амино-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Вос-защищенный предшественник примера 46 синтезировали в соответствии с методом 2, после выделения и очистки (выход: 16,4%) пример 46 готовили путем метода 7 с выходом 45,3%. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 10,2 мин (100%); t_{пл.}: 272°C.

Пример 47. Тетрагидро-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2Н-пиран-2-карбоксамид.

Пример 47 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 28,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 314 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [B]): rt 15,2 мин (97,2%).

Пример 48. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)цикlobутанкарбоксамид.

Пример 48 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 29,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 284 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [B]): rt (92,1%).

Пример 49. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 49 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 17,8%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 312 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [B]): rt 16,7 мин (98%).

Пример 50. 3-Ацетамидо-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 50 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 13,5%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,10-1,20 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,52 (d, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,78 (s, br., 1H); МС (m/z): 369 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 11,6 мин (99,8%).

Пример 51. 4-Метилсульфонамино-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)бензамид.

Пример 51 синтезировали в соответствии с методом 11.

Пример 52. 3-Метилсульфонамино-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-4-метилбензамид.

Пример 52 синтезировали в соответствии с методом 11.

Пример 53. 3-Метилсульфонамино-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)бензамид.

Пример 53 синтезировали в соответствии с методом 11.

Пример 54. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиколинамид.

Пример 54 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 25,8%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,27-7,47 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,17-8,21 (m, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 8,81-8,83 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,6 (s, 1H); МС (m/z): 307,6 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 18,5 мин (97,4%).

Пример 55. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид.

Пример 55 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 38,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 40 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,93 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,41 (s, br., 1H), 7,77-7,74 (dd, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); МС (m/z): 329 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 16,9 мин (92%); t_{пл.}: 170°C.

Пример 56. 5-Этил-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид.

Пример 56 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 13,8%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 10% этилацетата в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,63 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,77 (q, 2H), 1,32 (t, 3H); МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ (λ=214 нм, [A]): rt 21,1 мин (100%); t_{пл.}: 176°C.

Пример 57. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-7-метил-N-имиазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид.

Пример 57 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,7%, очищали путем перемешивания неочищенного соединения в метаноле и нерастворенное твердое вещество фильтровали. Процесс повторяли еще один раз, при высушивании в вакууме получали очищенный продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО}-\text{d}_6$): δ 9,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,84-7,81 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); МС (m/z): 378 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 14,8 мин (100%).

Пример 58. 5-Этил-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид.

Пример 58 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 14,5%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH_4OAc (водн.): AcN (30:70) и скорость потока: 48 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,22 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80-7,77 (dd, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 1,36 (t, 3H); МС (m/z): 343 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 19,9 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 175°C.

Пример 59. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-6-метилпиразоло[1,5-а]пиrimидин-3-карбоксамид.

Пример 59 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 20,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH_4OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 48 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО}-\text{d}_6$): δ 10,65 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,79-7,76 (dd, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); МС (m/z): 379 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 18,1 мин (98%); $t_{\text{пл.}}$: 265°C.

Пример 60. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-1,2-дигидро-2-оксохинолин-4-карбоксамид.

Пример 60 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 5,7%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. МС (m/z): 391 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 14,6 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 276°C.

Пример 61. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид.

Пример 61 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 2,5%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,53 (s, br., 1H), 9,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 7,81-7,78 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 3,95 (s, 3H); МС (m/z): 352 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 19,4 мин (92,7%); $t_{\text{пл.}}$: 146°C.

Пример 62. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(2,4,5-трифторменил)ацетамид.

Пример 62 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 34%, очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя 0-5% MeOH в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО}-\text{d}_6$): δ 11,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 2H); МС (m/z): 392 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 18,7 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 208°C.

Пример 63. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Пример 63 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 85%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250 x 21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО}-\text{d}_6$): δ 3,79 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,42-7,59 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,19 (s, 1H); МС (m/z): 321,1 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,77 мин (98%).

Пример 64. (2R)-N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-фенилпропанамид.

Пример 64 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250 x 21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 334 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt (100%).

Пример 65. (2S)-N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-фенилпропанамид.

Пример 65 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 7,9%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,58 (d, $^3\text{J}=7,0$ Гц, 3H, CH_3), 3,94-3,99 (m, 4H, OCH_3 , $\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,04 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,09 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,25-7,31 (m, 1H, Фенил-Ar), 7,32-7,40 (m, 4H, Фенил-Ar), 7,48-7,53 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,86 (dd, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,99 (s, 1H, Пиrimидин-Ar), 9,03 (s, 1H, Пиrimидин-Ar), 10,30 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 334 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 19,1 мин (98,8%).

Пример 66. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид.

Пример 66 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 4,36 (s, 2H, CH_2), 7,02 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,08 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,42 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Нитро-Ar), 7,52 (tdd, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 2H, Нитро-Ar), 7,63 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,82 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,16 (dd, $^3\text{J}=8,3$ Гц, $^4\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Ar), 8,93 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 9,45 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 11,44 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 365 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 12,9 мин (99%).

Пример 67. 2-(3,4,5-Трифторменил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 67 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,3%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,79 (s, 2H, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3), 6,96-7,05 (m, 3H, 1×Метокси-Ar, 2×Фтор-Ar), 7,09 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,46-7,52 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,92 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,92 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 9,15 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 11,44 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 374 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 19,2 мин (99,6%).

Пример 68. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(наftалин-1-ил)ацетамид.

Пример 68 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 4,00 (s, 2H, CH_2), 7,01 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,07 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,43-7,51 (m, 4H, Наftил-Ar), 7,80-7,86 (m, 4H, 3×Наftил-Ar, 1×Метокси-Ar), 7,89 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,16 (dd, $^3\text{J}=8,3$ Гц, $^4\text{J}=1,2$ Гц, 1H, Ar), 8,94 (d, $^5\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 8,97 (d, $^5\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 9,78 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 370 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 17,7 мин (99,7%).

Пример 69. 2-(3-Метоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 69 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 8,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,80 (s, 5H, CH_2+CH_3), 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,86 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=2,5$ Гц, 1H, Метилен-Ar), 6,88-6,90 (m, 1H, Метилен-Ar), 6,92 (d, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 1H, Метилен-Ar), 7,01 (d, $^3\text{J}=8,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,07 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,29 (t, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Метилен-Ar), 7,44-7,48 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,88 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,90 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 8,99 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 9,49 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 350 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 13,8 мин (97,7%).

Пример 70. 1-(4-Хлорфенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид.

Пример 70 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 7,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,89-2,00 (m, 2H, CH_2), 2,02-2,11 (m, 2H, CH_2), 2,53-2,61 (m, 2H, CH_2), 2,87-2,95 (m, 2H, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3), 7,03 (d, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,07 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,33-7,39 (m, 4H, Хлор-Ar), 7,48-7,53 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,82 (dd, $^3\text{J}=7,9$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,91 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 8,92 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 9,01 (s, br., 1H, NH); МС (m/z): 394 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [C]): rt 15,8 мин (99,3%).

Пример 71. 2-(2-Метоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 71 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 3,5%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 350 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 16,1 мин (95,9%).

Пример 72. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(1Н-пиразол-1-ил)ацетамид.

Пример 72 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3,5%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 310 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,8 мин (97%); $t_{\text{пл.}}$: 138°C.

Пример 73. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1-(4-метоксифенил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 73 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 17,1%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,80 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,21 (s, 2H); МС (m/z): 394 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 21,1 мин (96,6%); $t_{\text{пл.}}$: 145°C.

Пример 74. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид.

Пример 74 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 11,3%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, br., 1H), 7,71-7,70 (dd, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 2H); МС (m/z): 368 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): 18,1 rt (96,3%); $t_{\text{пл.}}$: 170°C.

Пример 75. 2-(3,4-Диметоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 75 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 2,8%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 380 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 13,6 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 194°C.

Пример 76. 1-(4-Метоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 76 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 2,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 376 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [19,1]): rt 19,1 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 123°C.

Пример 77. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид.

Пример 77 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 10,3%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 334 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 18,1 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 109°C.

Пример 78. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 78 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 25,5%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 321 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 7,2 мин (98,6%); $t_{\text{пл.}}$: 128°C.

Пример 79. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(тиофен-2-ил)ацетамид.

Пример 79 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 55%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 326 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 13,2 мин (96,2%); $t_{\text{пл.}}$: 135°C; HRMS: cal.: 348,0777600, found: 348,0777185 $\text{NaC}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, cal.: 326,0958800, found: 326,0957739 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$).

Пример 80. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 80 синтезировали в соответствии с методом 8 с выходом 37,3%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,12 (s, 2H, CH_2), 7,05 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 1H, Ar), 7,14 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Ar), 7,42-7,46 (m, 1H, Ar), 7,84-7,87 (m, 3H, Рут, Ar), 8,60 (s, 1H, Пиридин), 8,77 (d, $^3\text{J}=6,0$ Гц, 2H, Рут.), 8,92 (s, 1H, Пиридин), 11,26 (s, 1H, NH); МС (m/z): 321 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 8,4 мин (92%); $t_{\text{пл.}}$: 87°C.

Пример 81. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Пример 81 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 23,8%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя 0-3% MeOH в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,41-7,20 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); МС (m/z): 339 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 9,8 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 176°C.

Пример 82. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 82 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 12,1%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (200-400 меш), используя 0-3% MeOH в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,22 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); МС (m/z): 339 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 9,2 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 197°C.

Пример 83. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 83 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 16,1%, очищали путем проточной препаративной ТСХ через силикагель (GF254), используя 40% этилацетат в хлороформе два раза. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); МС (m/z): 339 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 9,3 мин (98,9%); $t_{\text{пл.}}$: 197°C.

Пример 84. N-(6-(5-Фтор-2метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(1Н-пиразол-1-ил)ацетамид.

Пример 84 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,8%, очищали путем проточной препаративной ТСХ через силикагель (GF254), используя 5% MeOH в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); MC (m/z): 328 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 13,9 мин (100%); $t_{пл.}$: 190°C.

Пример 85. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)ацетамид.

Пример 85 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 23,6%, очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (60-120 меш), используя 0-10% MeOH в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,28 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); MC (m/z): 328 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 8,9 мин (96,6%); $t_{пл.}$: 243°C.

Пример 86. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(тиофен-2-ил)ацетамид.

Пример 86 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 20,7%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,72-7,69 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); MC (m/z): 344 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 18,2 мин (98,3%); $t_{пл.}$: 160°C.

Пример 87. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-1-(4-метоксифенил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 87 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 18,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,76 (s, 2H), 7,62-7,59 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 2H); MC (m/z): 436 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 21,7 мин (100%); $t_{пл.}$: 129°C.

Пример 88. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид.

Пример 88 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 29,4%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 2H); MC (m/z): 398 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 16,9 мин (100%); $t_{пл.}$: 168°C.

Пример 89. 2-(5-Хлорпиридин-2-илокси)-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 89 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,7%, очищали путем препаративной ТСХ через силикагель (GF254), используя 10% этилацетат в хлороформе в качестве элюента. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,92 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78-7,74 (dd, 1H), 7,66-7,63 (dd, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,93 (s, 3H); MC (m/z): 389 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 18,8 мин (98,7%); $t_{пл.}$: 185°C.

Пример 90. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(1Н-пиррол-3-ил)ацетамид.

Пример 90 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,6%, очищали путем препаративной ТСХ через силикагель (GF254), используя 10% этилацетат в хлороформе в качестве элюента. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,8 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73-7,70 (dd, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s, 2H); MC (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 15,4 мин (100%); $t_{пл.}$: 150°C.

Пример 91. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(тиофен-3-ил)ацетамид.

Пример 91 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 19,9%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 48 мл/мин, λ =235 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74-7,71 (dd, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 2H); MC (m/z): 344 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 18,2 мин (94,4%); $t_{пл.}$: 172°C.

Пример 92. (2R)-N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-фенилпропанамид.

Пример 92 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 8,5%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254), используя 50% этилацетат в петролейном эфире. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,91 (s, br, 1H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (q, 1H), 1,60 (d, 3H); MC (m/z): 352 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 19,4 мин (91,5%); светло-коричневое полутвердое вещество.

Пример 93. (2S)-N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-фенилпропанамид.

Пример 93 синтезировали в соответствии с методом 1 с выходом 8,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×46 мм; 5м), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (55:45) и скорость потока: 48 мл/мин, λ =235 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,07 (s,

1H), 8,91 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,70-7,66 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 2H), 4,08 (q, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, 3H); MC (m/z): 352 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 17,7 мин (100%); $t_{пл.}$: 110°C.

Пример 94. 1N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид.

Пример 94 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 6,6%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini C18 (50×30 мм; 5м) и подвижную фазу: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (60:40), скорость потока: 1 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,27 (s, br., 2H), 3,80 (s, 3H); MC (m/z): 383 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 14,9 мин (90,7%); $t_{пл.}$: 177°C.

Пример 95. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(5-(феноксиметил)-2Н-тетразол-2-ил)ацетамид.

Пример 95 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 10,8%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10м), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (40:60) и скорость потока: 4 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,57 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,75-7,71 (dd, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); MC (m/z): 436 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 17,1 мин (100%); $t_{пл.}$: 155°C.

Пример 96. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(5-(феноксиметил)-1Н-тетразол-1-ил)ацетамид.

Пример 96 синтезировали в соответствии с методом 3 в виде побочного продукта примера 95 с выходом 13,6%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (40:60) и скорость потока: 4 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,52 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,74-7,70 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MC (m/z): 436 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 15,1 мин (83,5%); $t_{пл.}$: 190°C.

Пример 97. 2-(3-(1Н-Тетразол-1-ил)фенокси)-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 97 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 52,3%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (40:60) и скорость потока: 48 мл/мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,12 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,74-7,71 (dd, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); MC (m/z): 422 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 14,1 мин (97,8%); $t_{пл.}$: 213°C.

Пример 98. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(фуран-2-ил)ацетамид.

Пример 98 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,1%, начальную очистку осуществляли путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (40:60) и скорость потока: 48 мл/мин. Дальнейшую очистку осуществляли путем препаративной TCX, используя 10% этилацетат в петролейном эфире, и промыванием простым эфиром и получали очищенный продукт. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, br., 1H), 7,75-7,72 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (слито с растворителем, ~1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,84 (s, 1H); MC (m/z): 328 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 17,2 мин (100%); $t_{пл.}$: 141°C.

Пример 99. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(фуран-3-ил)ацетамид.

Пример 99 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 11,5%, очищали путем колоночной хроматографии через нейтральный глинозем, используя 0-45% этилацетат в петролейном эфире. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,71 (dd, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (s, 2H); MC (m/z): 328 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 16,9 мин (100%); $t_{пл.}$: 168°C.

Пример 100. 2-(5-Хлорпиридин-2-илокси)-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 100 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 5,7%, очищали путем препаративной TCX через силикагель (GF254), используя 10% этилацетат в хлороформе в качестве элюента. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,92 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78-7,74 (dd, 1H), 7,66-7,63 (dd, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,93 (s, 3H); MC (m/z): 389 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 18,8 мин (98,7%); $t_{пл.}$: 185°C.

Пример 101. 2-(4-Аминобензилокси)-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Предшественник примера 101 синтезировали в соответствии с методом 1, после выделения и очистки (выход: 25,6%) пример 101 готовили путем метода 10 с выходом 54,5%, очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя 20-25% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,01 (s, br, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,76-7,72 (dd, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, br.,

2H); МС (m/z): 383 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 11,4 мин (89,6%); $t_{\text{пл.}}$: 153°C.

Пример 102. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(1Н-пиррол-2-ил)ацетамид.

Пример 102 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 8,4%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 10% этилацетата в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,92 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,73-7,70 (dd, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,94-5,90 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H); МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 16,4 мин (93,2%); $t_{\text{пл.}}$: 186°C.

Пример 103. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(5-(пиридин-3-ил)-2Н-тетразол-2-ил)ацетамид.

Пример 103 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 25,5%, продукт осаждался из реакционной смеси и фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме, получая очищенный продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,61 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,75-7,74 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); МС (m/z): 407 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): 13,2 rt (95%); $t_{\text{пл.}}$: 277°C.

Пример 104. 1-(4-Метоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид.

Пример 104 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 418 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 20,2 мин (100%).

Пример 105. 2-(4-Метоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 105 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 1,5%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. МС (m/z): 350 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [B]): rt 14,3 мин (95,9%).

Пример 106. 2-(2,3,5-Трифторменил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 106 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 32,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 374 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [C]): rt 16,5 мин (97,8%).

Пример 107. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамид.

Пример 107 синтезировали в соответствии с методом с выходом 2%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,84 (s, 3H, N-CH₃), 2,90-2,96 (m, 4H, 2×CH₂), 3,83 (d, ^3J =5,0 Гц, 4H, 2×CH₂), 3,88 (s, 3H, O-CH₃), 7,08 (td, ^3J =7,5 Гц, ^4J =0,8 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,16 (d, ^3J =8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,48-7,53 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,72 (dd, ^3J =7,5 Гц, ^4J =1,7 Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,65 (d, ^5J =0,8 Гц, 1H, Пиrimидин-Ar), 8,89 (d, ^5J =1,2 Гц, 1H, Пиrimидин-Ar); МС (m/z): 432 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 8,2 мин (92,1%).

Пример 108. 2-(2,5-Диметоксифенил)-N-(6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)ацетамид.

Пример 108 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 63,2%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. МС (m/z): 380 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 17,4 мин (91%).

Пример 109. N-(6-(2-Этокси-5-фторменил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 109 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 17,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 10,5 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 175°C.

Пример 110. N-(6-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 110 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 25,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 367 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 11,4 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 175°C.

Пример 111. N-(6-(2-Этокси-5-фторменил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 111 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 18,6%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 16,6 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 221°C.

Пример 112. N-(6-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 112 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 27%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 367,2 (M+H); ВЭЖХ

($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,44 мин (97,4%).

Пример 113. N-(6-(2-Этокси-4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.

Пример 113 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 19% и очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 353,4 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,32 мин (100%).

Пример 114. N-(6-(2-Этокси-4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид·HCl.

Пример 114 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 17%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 353,5 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,38 мин (98,6%).

Пример 115. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропанамид.

Пример 115 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 25%. МС (m/z): 367,3 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,03 мин (99,6%).

Пример 116. N-(6-(2-Этокси-4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид·HCl.

Пример 116 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 20%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 339,3 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,31 мин (96,0%).

Пример 117. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамид.

Пример 117 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 8,6%. МС (m/z): 371,3 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,35 мин (96,0%).

Пример 118. N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-илокси)пропанамид.

Пример 118 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 38,6%, очищали путем колоночной фляш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,68 (d, 3H, CH₃), 3,93 (s, 3H, CH₃), 4,83 (q, 3 J=6,6 Гц, 1H, CH), 7,01 (d, 3 J=8,3 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,07 (t, 3 J=7,5 Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,25-7,29 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,40-7,45 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,94 (dd, 3 J=6,1 Гц, 4 J=1,6 Гц, 1H, Пиридин-Ar), 8,32 (s, br., 1H, Пиридин-Ar), 8,42 (s, br, 1H, Пиридин-Ar), 8,81-8,83 (m, 2H, Пиrimидин-Ar, Пиридин-Ar), 8,90 (d, 3 J=1,3 Гц, 1H, Пиrimидин-Ar); МС (m/z): 351 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,1 мин (96,9%).

Пример 119. N-(6-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид·HCl.

Пример 119 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 24%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 367,1 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,1 мин (94%).

Пример 120. N-(6-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид·HCl.

Пример 120 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 23%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 367,2 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,2 мин (83%).

Пример 121. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-4-метокси-2-(пиридин-3-ил)бутанамид.

Пример 121 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 80%, очищали путем препаративной TCX, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. МС (m/z): 397 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,7 мин (100%).

Пример 122. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-3-(пиридин-4-ил)пропанамид·HCl.

Пример 122 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 32%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,7 мин (100%).

Пример 123. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-илокси)ацетамид.

Пример 123 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 21%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 M NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 48 мл/мин. МС (m/z): 355 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10 мин (100%).

Пример 124. N-(6-(2-Этокси-4-фторфенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 124 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 14,7%, очищали путем препаративной TCX, используя силикагель (GF254) и элюируя 60% этилацетатом в петролейном эфире. МС (m/z): 339 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 8,9 мин (98,5%).

Пример 125. 1N-(6-(2-Метоксифенил)пиrimидин-4-ил)-2-(пиридин-4-ил)пропанамид.

Пример 125 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 35,9%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 M NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 48 мл/мин. МС (m/z): 335 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,1 мин (96,2%).

Пример 126. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)пропанамид.

Пример 126 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 53,7%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 40 мл/мин. МС (m/z): 335 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 10 мин (98,4%).

Пример 127. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-1-(пиридин-4-ил)циклогексанкарбоксамид·HCl.

Пример 127 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 45,2%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254), затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 365 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 10,6 мин (100%); t_{пл.}: 142°C.

Пример 128. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(4-метилпиридин-3-ил)ацетамид.

Пример 128 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 71%, очищали путем препаративной ТСХ, используя силикагель (GF254). МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 9,8 мин (92,7%); t_{пл.}: 260°C.

Пример 129. 3-Амино-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)пропанамид·HCl.

Пример 129 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 13%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 40 мл/мин, затем методом 7 (выход: 100%). МС (m/z): 368 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 8,0 мин (100%).

Пример 130. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)ацетамид·HCl.

Пример 130 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 16,4%, очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя 30% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 353 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 9,8 мин (100%).

Пример 131. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-илокси)ацетамид.

Пример 131 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 25,1%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H, CH₃), 5,04 (s, 2H, CH₂), 7,01 (d, 1H, Метокси-Ar), 7,04-7,08 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,38-7,45 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,92 (dd, 1H, Метокси-Ar), 8,57 (d, 2H, Пиримидин-Ar), 8,81 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar), 8,91 (s, br., 2H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 338 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 11,7 мин (97%).

Пример 132. 2-(2-Бромпиридин-3-илокси)-N-(6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил)ацетамид·ТФУ.

Пример 132 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 14%, первую стадию для очистки осуществляли путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе, конечную очистку осуществляли путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при t=0 мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин, в виде ТФУ соли. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H, CH₃), 4,72 (s, 2H, CH₂), 7,02 (d, 1H, Метокси-Ar), 7,08 (td, 1H, Метокси-Ar), 7,20 (dd, 1H, Метокси-Ar), 7,27-7,30 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,90 (dd, 1H, Пиримидин-Ar), 8,13 (dd, 1H, Пиримидин-Ar), 8,82 (d, 1H, Пиримидин-Ar), 9,03 (d, 1H, Пиримидин-Ar), 8,91 (s, br., 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 415 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 16,5 мин (100%).

Пример 133. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-3-(4-метилпиридин-3-ил)пропанамид·HCl.

Пример 133 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 45%, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 367 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 11,7 мин (98,1%); t_{пл.}: разлож.: 110°C.

Пример 134. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклогексента[б]пиридин-7-карбоксамид·HCl.

Пример 134 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 10%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10м), подвижная фаза: 0,01 М NH₄OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 40 мл/мин, затем путем превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl. МС (m/z): 365 (M+H); ВЭЖХ (λ =214 нм, [A]): rt 13,7 мин (83,2%); t_{пл.}: разлож.: 200°C.

Пример 135. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклогексента[б]пиридин-7-карбоксамид.

Пример 135 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3%, первую стадию для очистки осуществляли путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол

нол (0-10%) в хлороформе, конечную очистку осуществляли путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C 18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин; $t_{пл.}$: 220°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,08 (s, 2H, CH_2), 7,34 (d, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,24-8,33 (m, 3H), 8,72 (d, 1H); МС (m/z): 403 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 18,1 мин (92,1%).

Пример 136. 2-Амино-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид·HCl.

Пример 136 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 24%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,01 М NH_4OAc (водн.): AcN (35:65) и скорость потока: 40 мл/мин, затем методом 7 (выход: 100%). МС (m/z): 354 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,8 мин (78,7%).

Пример 137. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид·ТФУ.

Пример 137 синтезировали в соответствии с методом 2 и 9 с выходом 15% для метода 2 и 95% для метода 9. МС (m/z): 423 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,4 мин (98,1%).

Пример 138. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Пример 138 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 35%. МС (m/z): 313 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,2 мин (100%).

Пример 139. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид·ТФУ.

Пример 139 синтезировали в соответствии с методом 4, после этого методом 9 с выходом 5%. МС (m/z): 314 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt ротамеры: 7,1 + 7,4 мин (94,4%).

Пример 140. 4-Этил-1N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид·HCl.

Пример 140 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 25,3%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муревынная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин, затем путем промывания 5% ацетоном в петролейном эфире и превращения в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl с выходом 100%. МС (m/z): 360 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,1 мин (99%); $t_{пл.}$: 219°C.

Пример 141. 1-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина·HCl.

Пример 141 синтезировали в соответствии с методом 12 с выходом 21,2%, очищали путем разведения 5% метанолом в ДХМ для осаждения твердого вещества, затем превращали в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl с выходом 100%. МС (m/z): 340 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 10,2 мин (99,8%); $t_{пл.}$: 224°C.

Пример 142. 1-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)мочевина.

Пример 142 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 11,8%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodiacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муревынная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 262 (M); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,3 мин (98%); $t_{пл.}$: 170°C.

Пример 143. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

Пример 143 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 11,2%, очищали путем препаративной TCX (силикагель GF254), используя 1% метанол в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,76 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,77-7,74 (dd, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,88 (m, 4H); МС (m/z): 331 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [B]): rt 9,1 мин (98,3%); $t_{пл.}$: 115°C.

Пример 144. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(2-оксопиперидин-1-ил)ацетамид.

Пример 144 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 8,8%, очищали путем 2 прогонов препаративной TCX, используя 7% MeOH в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,69-7,66 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,75 (s, br., 4H); МС (m/z): 359 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,9 мин (100%); $t_{пл.}$: 220°C.

Пример 145. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропанамид.

Пример 145 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 13,9%, очищали путем препаративной TCX через силикагель (GF254), используя 5% MeOH в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,92 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,56 (слито в растворителем, ~1H), 3,55 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,70-1,67 (m, 4H); МС (m/z): 373 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 13,3 мин. (%); $t_{пл.}$: 208°C.

Пример 146. 2-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-N-(6-(5-фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)ацетамид.

Пример 146 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 29,2%, очищали путем препаративной ТСХ (силикагель GF254), используя 1% метанол в хлороформе в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,67-7,64 (dd, 1H), 7,33-7,31 (m, ~4H), 7,25-7,15 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,67 (s, br., 4H), 2,60 (s, br., 4H); МС (m/z): 436 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 11,9 мин (93,8%); $t_{\text{пл.}}$: 136°C.

Пример 147. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетамид.

Пример 147 синтезировали в соответствии с методом 3 с выходом 25,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,64-7,61 (dd, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); МС (m/z): 388 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 13,0 мин (97,7%); $t_{\text{пл.}}$: 260°C.

Пример 148. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид.

Пример 148 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 26,3%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,60 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,76-7,73 (dd, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 1,70 (s, br., 6H); МС (m/z): 359 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 17,1 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 165°C.

Пример 149. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид.

Пример 149 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 14,5%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через нейтральный глинозем, используя этилацетат в качестве элюента. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, br., 1H), 7,75-7,72 (dd, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H); МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,1 мин (97,6%); $t_{\text{пл.}}$: 219°C.

Пример 150. N-(6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид.

Пример 150 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 88,2%, очищали путем колоночной фланш-хроматографии через силикагель (100-200 меш), используя метанол (0-10%) в хлороформе. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,07-2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,44 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3,56 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,88 (s, 3H, CH_3), 4,22 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-C(O)}$), 7,06 (t, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,14 (d, $^3\text{J}=8,3$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,43-7,48 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,76 (dd, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,61 (s, 1H, Пиримидин-Ar), 8,82 (s, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,9 мин (100%).

Пример 151. 2-(2,5-Дигидро-1-изобутил-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)-N-(6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)ацетамид.

Пример 151 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3,4%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку LUNA C18(2) 100A (250×21,2 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% ТФУ (водн.): градиент AcN-вода (40/60) при $t=0$ мин до AcN-вода (95/5) в течение 45 мин, скорость потока: 6 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0,91 (d, $^3\text{J}=6,6$ Гц, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2,09-2,20 (m, 1H, CH-CH_3), 3,80 (d, $^3\text{J}=7,5$ Гц, 2H, CH-CH_2), 3,89 (s, 3H, CH_3), 3,90-3,92 (m, 2H, CH_2), 7,11 (td, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,18 (d, $^3\text{J}=7,9$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 7,51-7,56 (m, 1H, Метокси-Ar), 7,73 (dd, $^3\text{J}=7,5$ Гц, $^4\text{J}=1,7$ Гц, 1H, Метокси-Ar), 8,68 (d, $^5\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar), 8,92 (d, $^5\text{J}=0,8$ Гц, 1H, Пиримидин-Ar); МС (m/z): 382 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 13,4 мин (86,7%).

Пример 152. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(2,5-дигидро-1-изобутил-5-оксо-1Н-пиразол-3-ил)ацетат.

Пример 152 синтезировали в соответствии с методом 4 с выходом 9,9%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini C18 (50×30 мм; 5 мкм). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,91 (d, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,04 (d, 6H); МС (m/z): 400 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 22,2 мин (86,2%).

Пример 153. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид·HCl.

Пример 153 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 27,4%, затем снимали защиту в соответствии с методом 9, превращали в свободное основание путем растворения в водном растворе Na-HCO_3 и превращали в HCl-соль путем растворения в ДХМ и добавления 1,2 экв. эфирной HCl с выходом 23,3% для последних стадий. МС (m/z): 345 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 9,4 мин (95,8%).

Пример 154. N-(6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)ацетамид.

Пример 154 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,0%, очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин, и промывали простым эфиром. МС

(m/z): 355 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,6 мин (92,5%).

Пример 155. N-(6-(5-Фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(2-оксопиперидин-4-ил)ацетамид.

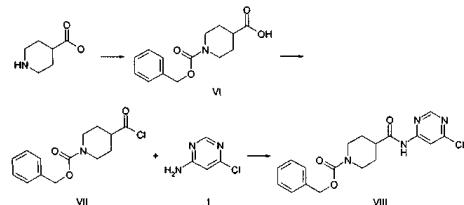
Пример 155 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 4,4%, очищали путем колоночной флэш-хроматографии через силикагель (40 мкм), используя метанол (0-10%) в хлороформе, затем путем preparative ТСХ, используя силикагель (GF254) и элюируя с помощью 3% MeOH в хлороформе. МС (m/z): 359 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 12,6 мин (99,5%); $t_{\text{пл.}}$: 217°C.

Пример 156. N-(6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил)-2-(5-оксопирролидин-3-ил)ацетамид.

Пример 156 синтезировали в соответствии с методом 2 с выходом 3,8%, очищали путем preparative ВЭЖХ, используя колонку Zodacsil® 120-5-C18 (250×32 мм; 10 мкм), подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота (водн.): AcN (25:75) и скорость потока: 4 мл/мин. МС (m/z): 327 (M+H); ВЭЖХ ($\lambda=214$ нм, [A]): rt 10,4 мин (100%); $t_{\text{пл.}}$: 220°C.

Примеры из табл. 2. Методы.

Приготовление общего промежуточного соединения (VIII)



Приготовление Cbz-пиперидин-4-карбоновой кислоты (VI).

К перемешиваемому раствору пиперидин-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 38,7 ммоль) и NaOH (1,86 г, 46,5 ммоль) в H₂O (15 мл) по каплям добавляли 50% раствор бензил хлороформиата в толуоле (13,6 мл, 40,6 ммоль) в 0,5 ч при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. За осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь подкисляли разведенной HCl (pH 3) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование с 30% этилацетатом/н-гексанами), получая монобензиловый эфир пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (VI) (6,5 г, 64%) в виде светло-желтого масла. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 95%.

ESMS: m/z=264 (M+1).

Приготовление соединения (VII).

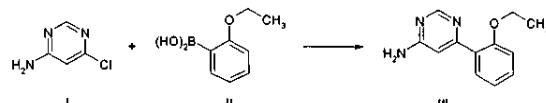
Монобензиловый эфир пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (VI) (5,0 г, 19 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли и полученный неочищенный бензиловый эфир 4-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (VII) сразу использовали на следующей стадии.

Приготовление соединения (VIII).

Смесь бензилового эфира 4-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (VII) (5,70 г, 20,2 ммоль), 4-амино-6-хлорпиримидина (I) (2,10 г, 16,2 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (2,90 г, 23,7 ммоль) в дихлорметане (50 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 18 ч. За осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ, затем дихлорметан полностью отгоняли. К остатку добавляли водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая бензиловый эфир 4-(6-хлорпиримидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (5,9 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 82%. ESMS: m/z=375 (M+1).

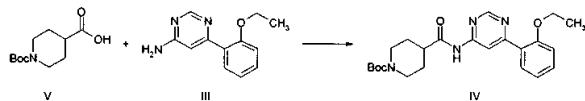
Синтез примеров.

Пример 1А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пиридин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А)

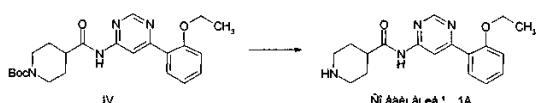


К раствору 2-этоксифенилбороновой кислоты (II) (1,73 г, 10,4 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана добавляли 10 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Продували аргоновым газом в течение 10 мин при комнатной температуре. 6-Хлорпиримидин-4-иламин (I) (1,50 г, 11,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,66 г, 0,57 ммоль) одновременно добавляли к реакционной смеси и аргоновый газ барботировали дополнительно в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч. После завершения реакции, на что указывала ТСХ, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии, элюируя 15% этилацетатом в дихлорметане, и получали 6-(2-этоксифенил)пиридин-4-иламин (III) (2,17 г,

87.3%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,64 (1H, s), 7,90-7,86 (1H, m), 7,41-6,88 (4H, m), 4,85 (2H, bs), 4,15 (2H, q), 1,40 (3H, t). MC:m/z=216 (M+1).

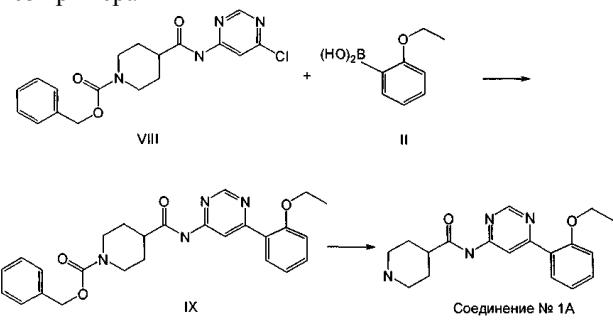


К перемешиваемому раствору моно-трет-бутилового эфира пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (V) (1,27 г, 5,54 ммоль) в безводном дихлорметане добавляли HOBr (1,27 г, 9,30 ммоль) и EDCI (1,78 г, 9,30 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5-10 мин. Затем добавляли 6-(2-этоксифенил)пиримидин-4-иламин (III) (1,00 г, 4,65 ммоль) и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 48 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и промывали 1н. HCl, водным бикарбонатом натрия, водой и соляным раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии, получая трет-бутиловый эфир 4-[6-(2-этоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (IV) (0,79 г, 40%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,86-8,83 (2H, m), 8,17 (1H, bs), 8,05-7,88 (1H, m), 7,42-7,28 (1H, m), 7,16-6,87 (2H, m), 4,25-4,08 (4H, m), 2,86-2,68 (2H, m), 2,48-2,28 (1H, m), 2,00-1,62 (4H, m), 1,59-1,41 (12H, m). MC: m/z=427 (M+1).



К перемешиваемому раствору трет-бутилового эфира 4-[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (IV), (0,500 г, 1,17 ммоль) в безводном дихлорметане (1,5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 ч. После завершения реакции (наблюдение с помощью ТСХ) смесь растворителей удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли дихлорметан. Добавляли твердый карбонат натрия и смесь перемешивали в течение 3-4 ч. После этого ее фильтровали и промывали дихлорметаном. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая твердое вещество, которое промывали 10% этилацетатом/гексаном для удаления неполярных примесей, и получали [6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) в виде чистого белого твердого вещества (0,19 г, 50%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,87-8,84 (2H, m), 8,01-7,84 (2H, m), 7,42-7,27 (1H, m), 7,15-6,89 (2H, m), 4,18 (2H, q), 3,24-3,16 (2H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 2,01-1,63 (4H, m), 1,45 (3H, t). МС: m/z =327 (M+1).

Альтернативный синтез примера 1А



Стадия I:

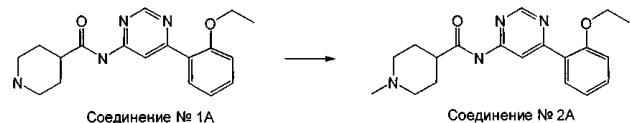
К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпиримидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (6,15 г, 16,4 ммоль), 2-этоксифенилбороновой кислоты (II) (3,00 г, 18,1 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (10 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,81 г, 3,6 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,94 г, 3,6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(2-этоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (IX) (3,8 г, 50%) в виде светло-желтого масла. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 94%. ESMS: $m/z=461$ (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (IX) (1,47 г, 3,19 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,81 г) в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор фильтровали из реакционной смеси через слой целита и фильтрат упаривали насу-

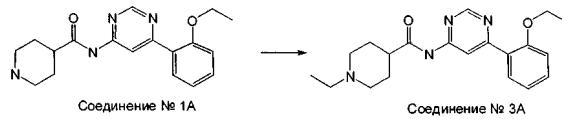
хо, получая [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,61 г, 58%). ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 87%. ESMS: $m/z=327$ ($M+1$).

Пример 2А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 2А)



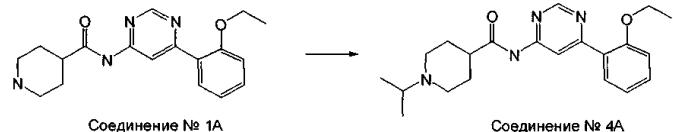
К перемешиваемой смеси [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,28 г, 0,86 ммоль) и 33% формалина раствор (0,045 мл) в 10 мл $\text{AcN:MeOH:H}_2\text{O}$ (2:1:1) при 0°C добавляли NaCNBH_3 (0,13 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ ($C-18$, AcNH_2O с 0,05% ТФУ), получая [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-этоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 2А) (0,195 г, 66%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 99%. ESMS: $m/z=341$ ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 11,0 (s, -NH, 1H), 9,20 (br, -NH, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,85 (s, Ar-H, 1H), 8,0 (m, Ar-H, 1H), 7,45 (m, Ar-H, 1H), 7,2 (m, Ar-H, 1H), 7,05 (m, Ar-H, 1H), 4,2 (q, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,80 (s, $-\text{NCH}_3$, 3H), 2,5 (br, перекрываеться с DMCO , 1H), 2,1 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 1,4 (t, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 2H). Точка плавления: 65-67°C.

Пример 3А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-этоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 3А)



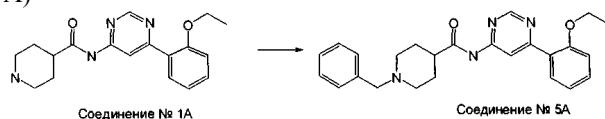
К перемешиваемому раствору [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,20 г, 0,61 ммоль) и карбоната калия (0,10 г, 0,72 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли этилбромид (0,07 г, 0,05 мл, 0,61 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. За осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем растирания в порошок с простым диэтиловым эфиром (3 мл), фильтровали в высоком вакууме, получая [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-этоксипиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 3А) (0,093 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 96%. ESMS: $m/z=355$ ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,90 (s, Ar-H, 1H), 8,0 (s, Ar-H и -NH, 2H), 7,4 (s, Ar-H, 1H), 7,05-7,0 (m, Ar-H, 2H), 4,2 (q, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,4 (q, $J=7,3$ Гц, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,1-1,8 (m, 6H), 1,5 (t, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H), 0,5 (t, $J=7,3$ Гц $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, 3H). Точка плавления: 137-139°C.

Пример 4А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-изопропилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 4А)



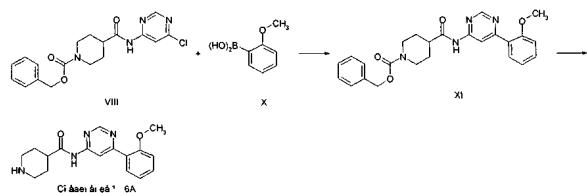
К перемешиваемому раствору [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,35 г, 1,0 ммоль) и карбоната калия (0,17 г, 1,2 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли 2-бромопропан (0,10 мл, 1,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. За осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ ($C-18$, $\text{AcN:H}_2\text{O}$ с 0,05% ТФУ) и лиофилизировали, получая [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-изопропилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 4А) (0,2 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 99%. ESMS: $m/z=369$ ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,95 (s, Ar-H, 2H); 8,4 (br, -NH 1H), 8,05 (m, Ar-H, 1H), 7,42 (m, Ar-H, 1H), 7,1-7,0 (m, Ar-H, 2H); 4,2 (q, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 2H); 4,0 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,8-2,5 (m, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,3 (t, $J=7,4$ Гц, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3H); 1,10 (d, 6H). Точка плавления: 173-175°C.

Пример 5А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-бензилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 5А)



К перемешиваемому раствору [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,60 г, 1,84 ммоль) и карбоната калия (0,25 г, 1,8 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли бензилбромид (0,31 г, 0,22 мл, 1,84 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч и за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Смесь вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром и твердое вещество фильтровали, получая [6-(2-этоксифенил)пирамидин-4-ил]амид 1-бензилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 5А) (0,165 г, 21%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 96%. ESMS: $m/z=417$ (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,8 (s, -NH, 1H), 8,90 (s, Ar-H, 1H), 8,89 (s, Ar-H, 1H), 7,42 (m, Ar-H, 1H), 7,30 (m, Ar-H, 5H); 7,2 (m, Ar-H, 1H), 7,05 (m, Ar-H, 1H), 4,2 (q, OCH_2CH_3 , 2H), 3,42 (s, 2H), 2,9 (br, 2H), 2,5 (br, перекрывается с ДМСО протонами, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (t, $J=7,3$ Гц, OCH_2CH_3 , 3H).

Пример 6А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 6А)



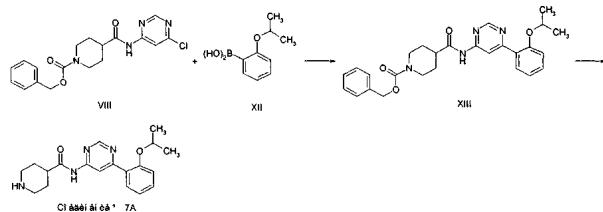
Стадия I.

К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпирамидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,730 г, 1,95 ммоль), 2-метоксифенилбороновой кислоты (0,300 г, 1,97 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (10 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,088 г, 0,39 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,103 г, 0,39 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колончной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XI) (0,47 г, 53%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 89%. ESMS: $m/z=447$ (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XI) (0,45 г, 1,00 ммоль) растворяли в метаноле:дихлорметане (4:1) (24 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,2 г) в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали на сухо. Затем неочищенный продукт обрабатывали безводным простым диэтиловым эфиром (10 мл) и твердое вещество фильтровали, получая [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 6А) (0,19 г, 42%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 97%. ESMS: $m/z=313$ (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,2 (s, -NH, 1H); 9,05 (s, br., NH, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,70 (s, Ar-H, 1H), 7,95 (m, Ar-H, 1H), 7,5 (m, Ar-H, 1H), 7,2 (m, Ar-H, 1H), 7,1 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H). Точка плавления: 279-280°C.

Пример 7А. Синтез [6-(2-изопропоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 7А)



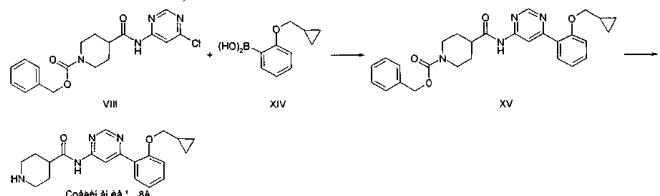
Стадия I.

К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпиримидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,830 г, 2,22 ммоль), 2-изопропилоксифенилбороновой кислоты (0,400 г, 2,22 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (10 мл) и 1,4-диоксане (10 мл), добавляли ацетат палладия(II) (0,1 г, 0,44 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,11 г, 0,42 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной фланш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(2-изопропоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XIII) (0,36 г, 37%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=448 (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(2-изопропоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XIII) (0,32 г, 0,67 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,17 г) в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали насухо. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром (10 мл) и полученное твердое вещество фильтровали, получая [6-(2-изопропоксифенил)пиримидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 7А) (0,12 г, 52%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 99%. ESMS: m/z=341 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,92 (s, Ar-H, 1H), 8,05 (m, -NH и Ar-H, 2H), 7,4 (m, Ar-H, 1H), 7,05 (m, Ar-H, 2H), 4,7 (m, OCH, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 5H), 1,40 (d, 6H).

Пример 8А. Синтез [6-(2-циклогропилметоксифенил)пиримидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 8А)



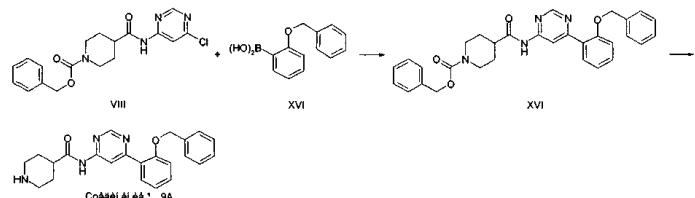
Стадия I.

К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпиримидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,59 г, 1,6 ммоль) и 2-(циклогропилметоксифенил)бороновой кислоты (0,34 г, 1,9 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,071 г, 0,32 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,083 г, 0,32 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной фланш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(2-циклогропилметоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XV) (0,4 г, 35%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=487 (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(2-циклогропилметоксифенил)пиримидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XV) (0,41 г, 0,84 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,2 г) в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали насухо. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром (10 мл) и твердое вещество отфильтровывали, получая [6-(2-циклогропилметоксифенил)пиримидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 8А) (0,11 г, 37%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 97%. ESMS: m/z=353 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,90 (s, Ar-H, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,05 (m, -NH, 1H), 8,0 (m, Ar-H, 1H), 7,4 (m, Ar-H, 1H), 7,05 (m, Ar-H, 1H), 6,95 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (d, OCH₂, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,40 (br, 3H), 2,1-1,9 (br, 4H), 1,2 (m, 1H); 0,6 (m, 2H), 0,45 (m, 2H).

Пример 9А. Синтез [6-(2-бензилоксифенил)пирамидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 9А)



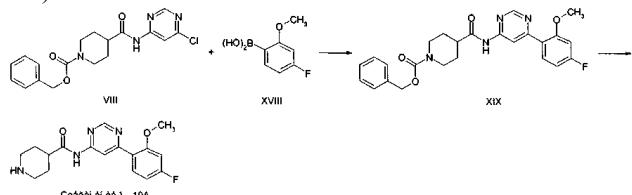
Стадия I.

К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпирамидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,74 г, 2,0 ммоль) и 2-бензилоксифенилбороновой кислоты (0,50 г, 2,2 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (4 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,09 г, 0,40 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,105 г, 0,400 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем preparative ВЭЖХ, получая бензиловый эфир 4-[6-(2-бензилоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XVI) (0,65 г, 62%). ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 95%. ESMS: $m/z=523$ (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(2-бензилоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XVI) (0,5 г, 1 ммоль) растворяли в 33% HBr в уксусной кислоте (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Желтое твердое вещество осаждалось; реакционную смесь закаливали при 0°C водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические фазы разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем preparative ВЭЖХ (C-18, AcN:H₂O с 0,05% ТФУ) и лиофилизировали, получая [6-(2-бензилоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 9А) (0,028 г, 7%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: $m/z=389$ (M+1). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,2 (s, -NH, 1H); 9,40 (s, br., -NH, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,70 (s, Ar-H, 1H), 7,8 (m, Ar-H, 1H), 7,5 (br, Ar-H, 5H); 7,35 (m, Ar-H, 1H), 7,0 (m, Ar-H, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,3 (m, перекрываются с DMSO, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,8 (m, 2H). Точка плавления: 224-227°C.

Пример 10А. Синтез [6-(4-фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 10А)



Стадия I.

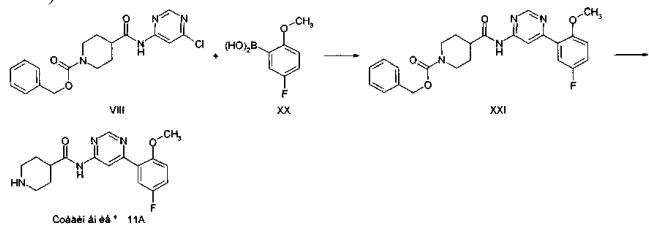
К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпирамидин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,63 г, 1,7 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты (0,30 г, 1,8 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (4 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,076 г, 0,34 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,089 г, 0,34 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флюш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(4-фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XIX) (0,42 г, 53%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 84%.

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(4-фтор-2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XIX) (0,42 г, 0,9 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,2 г) в атмосфере азота. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали насухо. Затем неочищенный продукт растирали в порошок с безводным про-

стым диэтиловым эфиром (5 мл) и твердое вещество отфильтровывали, получая [6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 10А) (0,22 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 99%. ESMS: m/z=331 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,0 (s, -NH, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,70 (s, br., -NH, 1H), 8,6 (s, Ar-H, 1H), 8,0 (m, Ar-H, 1H), 7,2 (m, Ar-H, 1H), 6,95 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (br, 2H, перекрывается с сигналом ДМСО), 2,95 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

Пример 11А. Синтез [6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 11А)



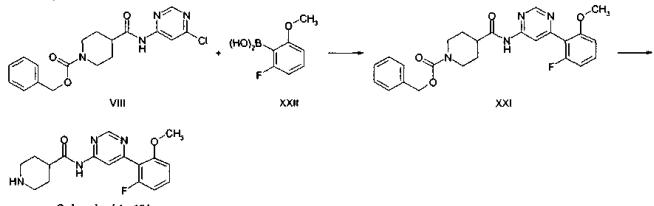
Стадия I.

К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпиридин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,60 г, 1,6 ммоль) и 5-фтор-2-метоксифенил бороновой кислоты (0,300 г, 1,76 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,072 г, 0,32 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,084 г, 0,32 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем колоночной фланш-хроматографии (силикагель, элюирование с 50% этилацетатом/н-гексанами), получая бензиловый эфир 4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXI) (0,39 г, 52%) в виде светло-желтого масла. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 80%. ESMS: m/z=465 (M+1).

Стадия II.

Бензиловый эфир 4-[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXI) (0,39 г, 0,84 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,2 г) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали насухо. Полученный неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром (5 мл) и твердое вещество отфильтровывали, получая [6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 11А) (0,076 г, 27%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=331 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 11 (s, -NH, 1H), 8,99 (s, Ar-H, 1H), 8,89 (s, Ar-H, 1H), 7,70 (m, Ar-H, 1H), 7,20 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (s, OCH₃, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (br, 3H, перекрывается с ДМСО протонами), 2,00 (m, 2H), 2,80 (br, 2H).

Пример 12А. Синтез [6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 12А)



Стадия I.

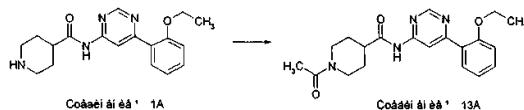
К перемешиваемой смеси бензилового эфира 4-(6-хлорпиридин-4-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (VIII) (0,75 г, 2 ммоль) и 6-фтор-2-метоксифенил бороновой кислоты (0,37 г, 2,2 ммоль) в насыщенном растворе карбоната натрия (4 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,09 г, 0,4 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (0,105 г, 0,00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 110°C в течение 1 ч и за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ (C-18, AcN:H₂O с 0,05% ТФУ), получая бензиловый эфир 4-[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиридин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-

карбоновой кислоты (XXIII) (0,05 г, 4%). ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=465 (M+1).

Стадия II.

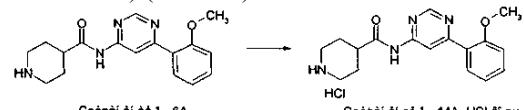
Бензиловый эфир 4-[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиридин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXIII) (0,05 г, 0,1 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли 10% Pd/C (0,03 г) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом под давлением в течение 18 ч. Катализатор удаляли из реакционной смеси путем фильтрации через слой целита и фильтрат упаривали насухо. Полученный неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром (2 мл) и концентрировали, получая [6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиридин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 12А) (0,029 г, 81%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 96%. ESMS: m/z=331 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 11,2 (s, -NH, 1H); 9,0 (s, Ar-H, 1H), 8,60 (br, -NH, 1H), 8,10 (s, Ar-H, 1H), 7,50 (m, Ar-H, 1H), 7,05 (m, Ar-H, 1H), 6,95 (m, Ar-H, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H, перекрывается с DMCO протонами), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,5 (br, 1H, перекрывается с DMCO протонами), 2,0 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). Точка плавления: 140-143°C.

Пример 13А. Синтез [6-(2-этоксифенил)пиридин-4-ил]амида 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 13А)



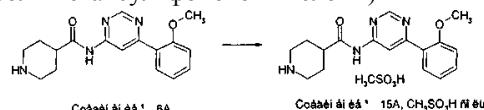
К перемешиваемой смеси [6-(2-этоксифенил)пиридин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 1А) (0,25 г, 0,76 ммоль) и NEt_3 (0,01 мл, 0,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,053 мл, 0,76 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем растворитель отгоняли; остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои разделяли, объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали в порошок с безводным простым диэтиловым эфиром и твердое вещество отфильтровывали, получая [6-(2-этоксифенил)пиридин-4-ил]амида 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 13А) (0,208 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=369 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,90 (s, Ar-H, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,05 (m, -NH, 1H), 8,0 (m, Ar-H, 1H), 7,4 (m, Ar-H, 1H), 7,1 (m, Ar-H, 1H), 7,0 (m, Ar-H, 1H), 4,62 (d, 1H); 4,2 (q, $J=7,3$ Гц, OCH_2CH_3 , 2H), 3,95 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,45 (t, $J=7,3$ Гц, OCH_2CH_3 , 3H). Точка плавления: 171-173°C.

Пример 14А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида гидрохлорида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 14А) (HCl salt)



[6-(2-Метоксифенил)пиридин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 6А) (2,0 г, 6,4 ммоль) растворяли в насыщенном растворе HCl в 1,4-диоксане (50 мл) и прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Светло-желтый осадок осаждался. Добавляли простой диэтиловый эфир (50 мл), вызывая осаждение дополнительного количества твердого вещества. После фильтрации твердое вещество промывали простым диэтиловым эфиром (50 мл) и высушивали в высоком вакууме, получая [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида гидрохлорид пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 14А, HCl соль соединения № 6А), 2,2 г, 98% в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 98%. ESMS: m/z=313 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 11,2 (s, -NH, 1H); 9,05 (br, NH, 1H), 8,95 (s, Ar-H, 1H), 8,70 (s, Ar-H, 1H), 7,95 (m, Ar-H, 1H), 7,5 (m, Ar-H, 1H), 7,2 (m, Ar-H, 1H), 7,1 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (s, -OCH₃, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H). Точка плавления: 214-217°C.

Пример 15А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида мезилата пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 15А) (соль метансульфоновой кислоты)

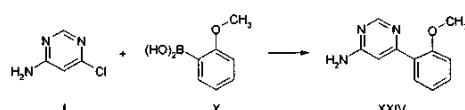


К прозрачному раствору [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амида пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 6А) (2,5 г, 8 ммоль) в метаноле:хлороформе (1:1, 75 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (5 мл, 80 ммоль) по каплям при 0°C и образованный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в 0,5 ч. Белое твердое вещество осаждалось и добавляли простой диэтиловый эфир (150 мл), что вызывало осаждение дополнительного количества твердого вещества, которое затем

отфильтровывали и промывали простым диэтиловым эфиром (50 мл). Это неочищенное твердое вещество растворяли в 90 мл хлороформа:метанола (2:1), смесь нагревали при 60°C и раствор становился прозрачным. Затем добавляли простой диэтиловый эфир (90 мл) и мутный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образованное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали, промывали простым диэтиловым эфиром (50 мл) и высушивали в высоком вакууме, получая [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амид метансульфонат пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение № 15А, соль метансульфоновой кислоты соединения № 6А) (2,9 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ чистота $\lambda=220$ нм: 99%. ESMS: $m/z=313$ (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,2 (s, -NH, 1H); 9,0 (s, Ar-H, 1H), 8,7 (s, Ar-H, 1H), 8,6 (br, NH, 1H), 8,4 (br, 1H), 7,92 (m, Ar-H, 1H), 7,55 (m, Ar-H, 1H), 7,25 (m, Ar-H, 1H), 7,1 (m, Ar-H, 1H), 3,95 (s, -OCH₃, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 2,35 (s, CH₃SO₃H, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 2H). Точка плавления: 268-270°C.

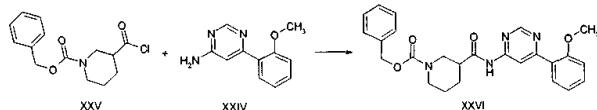
Пример 16А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 16А).

Стадия I



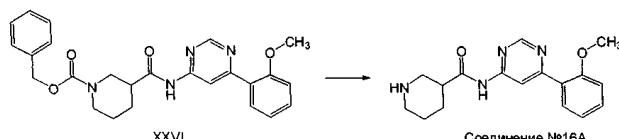
К раствору 2-метоксифенил бороновой кислоты (X) (10,3 г, 68,2 ммоль) в 300 мл 1,4-диоксана добавляли 100 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Продували аргоновым газом в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем 4-амино-6-хлоропиридин (I) (8,8 г, 68,2 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,9 г, 3,4 ммоль) добавляли одновременно и аргоновый газ барботировали через смесь дополнительно в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч (TCX подтверждала завершение реакции) и затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15% этилацетатом в дихлорметане, и получали 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламин (XXIV) (8,0 г). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,17 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,41 (1H, t), 6,96-7,06 (2H, m), 6,95 (1H, s), 3,98 (3H, s). МС: $m/z=202,1$ (M+1).

Стадия II



К раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (5 г) в 20 мл дихлорметана добавляли 4-диметиламинопиридин (1,2 экв.), затем добавляли по каплям дополнительно бензиловый эфир 3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXV) (1,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток пропускали через прокладку силикагеля, элюируя 25% этилацетатом в гексане, и получали бензиловый эфир 3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXVI) (5,1 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,91 (1H, dd), 7,45-7,35 (5H, m), 7,16-7,00 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,40-4,26 (1H, m), 4,18-4,02 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,41-3,17 (2H, m), 3,08-2,92 (1H, m), 2,60-2,41 (1H, m), 2,18-1,55 (4H, m). МС: $m/z=407,1$ (M+1).

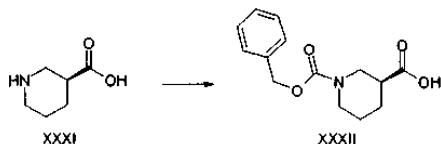
Стадия III



К раствору соединения XXVI (3 г) в 20 мл метанола добавляли 10% гидроксид палладия (300 мг) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через цеолит и растворитель упаривали. К продукту добавляли простой диэтиловый эфир, смесь перемешивали, фильтровали, полученное твердое вещество повторно промывали простым диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая [6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]амид пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 16А) в виде белого твердого вещества (1,8 г). МС: $m/z=312,9$ (M+1). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,10 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J=10$ Гц), 7,48 (1H, dd), 7,20-7,04 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,06-2,56 (5H, m), 1,96-1,32 (4H, m).

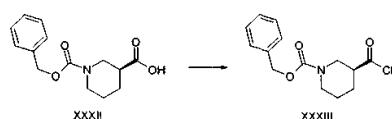
Пример 17А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида (S)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 17А).

Стадия I



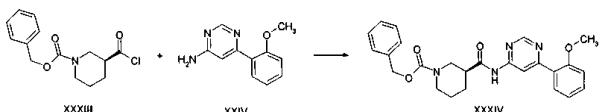
Раствор (S)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (XXXI) (10,0 г, 77,4 ммоль) в смеси 80 мл ТГФ и 50 мл воды охлаждали до 0°C и бикарбонат натрия (13,0 г, 15,5 ммоль) и бензил хлороформиат (15,8 г, 92,9 ммоль) добавляли одновременно. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали простым этиловым эфиром для удаления избытка бензил хлороформиата, затем его подкисляли с помощью 1 М HCl раствора до pH 6, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 1-бензиловый эфир (S)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (XXXII) (10,0 г, 49%). ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,38 (5H, m), 5,12 (2H, s), 4,19-3,90 (2H, m), 3,02 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,80-1,40 (3H, m). МС: m/z=263,9 (M+1).

Стадия II



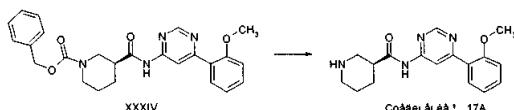
1-Бензиловый эфир (S)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (XXXII) (12,0 г, 45,6 ммоль) ресуспендировали в неразбавленном оксалилхлориде (30 мл), добавляли 0,2 мл ДМФА и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали с помощью ТСХ, которая указывала на образование неполярного пятна после обработки небольшим количеством метанола. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая бензиловый эфир (S)-3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXIII) (12,66 г), который использовали непосредственно на следующей реакции.

Стадия III



К раствору 6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-иламина (XXIV) (7,80 г, 39,1 ммоль) в 90 мл дихлорметана добавляли 4-диметиламинопиридин (5,70 г, 47,0 ммоль), затем добавляли по каплям бензиловый эфир N-(S)-3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXIII) (11,0 г, 39,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток пропускали через прокладку силикагеля, элюируя 25% этилацетатом в гексане, и получали бензиловый эфир (S)-3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXIV) (9,4 г, 54%). МС: m/z=407,1 (M+1). ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,91 (1H, dd), 7,45-7,35 (5H, m), 7,16-7,00 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,40-4,26 (1H, m), 4,18-4,02 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,41-3,17 (2H, m), 3,08-2,92 (1H, m), 2,60-2,41 (1H, m), 2,18-1,55 (4H, m).

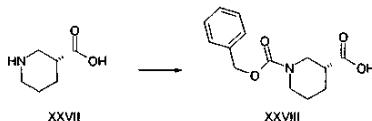
Стадия IV



К раствору бензилового эфира (S)-3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXIV) (7,0 г) в 50 мл метанола добавляли 10% гидроксид палладия (1,5 г) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целик и растворитель упаривали. Полученный продукт ресуспендировали в простом дизтиловом эфире, перемешивали, фильтровали, промывали простым дизтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид (S)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 17А) в виде белого твердого вещества (3,0 г, 62%), точка плавления 163-165°C. МС: m/z=312,9 (M+1). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,10 (1H, bs), 8,95 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=10 Гц), 7,48 (1H, dd), 7,20-7,04 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,06-2,56 (5H, m), 1,99-1,32 (4H, m). Аналитическая чистота: 98,2%; хиральная чистота: (R)-энантиомер: 8,82%, (S)-энантиомер: 91,17%. Точка плавления: 163-165°C.

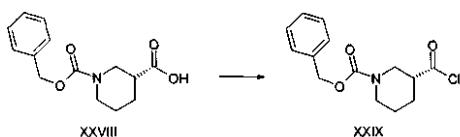
Пример 18А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (R) (соединение № 18А).

Стадия II



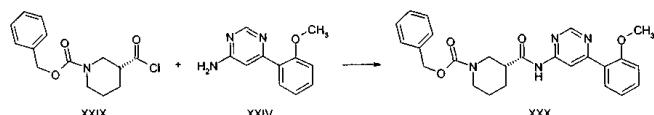
Раствор (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (XXVII) (5,0 г, 39 ммоль) в смеси 50 мл ТГФ и 20 мл воды охлаждали до 0°C и бикарбонат натрия (6,5 г, 77,4 ммоль) и бензил хлороформиат (8,0 г, 46,4 ммоль) добавляли одновременно. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся водную фазу экстрагировали простым этиловым эфиром для удаления избытка бензил хлороформиата, затем его подкисляли с помощью 1 М HCl раствора до pH 6, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и упаривали, получая 1-бензиловый эфир (R)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (XXVIII) (3,7 г, 36%). МС: m/z=263,9 (M+1). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,38 (5H, m), 5,12 (2H, s), 4,19-3,90 (2H, m), 3,02 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,80-1,40 (3H, m).

Стадия III



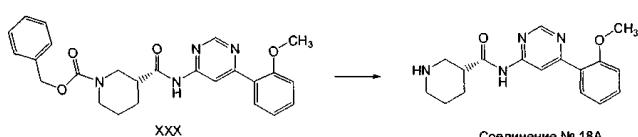
1-Бензиловый эфир (R)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (XXVIII) (8,00 г, 30,4 ммоль) ресуспендируют в неразбавленном оксалилхлориде (20 мл), добавляют 0,2 мл ДМФА и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдают с помощью ТСХ, которая указывает на образование неполярного пятна после обработки небольшим количеством метанола. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая бензиловый эфир (R)-3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXIX) (8,33 г), который используют непосредственно на следующей реакции.

Стадия IV



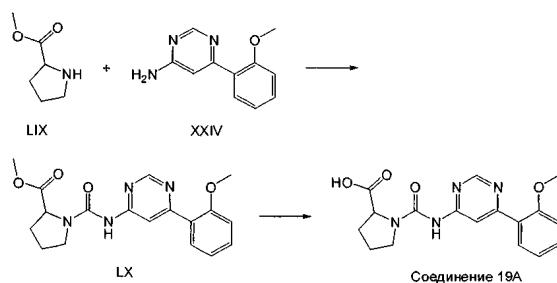
К раствору 6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-иламина (XXIV) (5,80 г, 28,5 ммоль) в 60 мл дихлорметана добавляют 4-диметиламинопиридин (4,16 г, 34,2 ммоль), затем добавляют по каплям бензиловый эфир (R)-3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXIX) (8,00 г, 28,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и промывают водой. Органический слой отделяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный неочищенный остаток пропускают через прокладку силикагеля, элюируя 25% этилацетатом в гексане, и получают бензиловый эфир (R)-3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXX) (8,5 г, 67%). МС: m/z=407,1 (M+1). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,91 (1H, dd), 7,45-7,35 (5H, m), 7,16-7,00 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,40-4,26 (1H, m), 4,18-4,02 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,41-3,17 (2H, m), 3,08-2,92 (1H, m), 2,60-2,41 (1H, m), 2,18-1,55 (4H, m).

Стадия V



К раствору бензилового эфира (R)-3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXX) (7,0 г) в 50 мл метанола добавляют 10% гидроксид палладия (1,5 г) в атмосфере азота и смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтруют через целин и растворитель упаривают. Полученный продукт ресуспендируют в простом диэтиловом эфире, перемешивают, фильтруют, остаток промывают простым диэтиловым эфиром и высушивают в вакууме, получая [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 18А) в виде белого твердого вещества (3,5 г, 72%), точка плавления 210-213°C. Аналитическая чистота: 95,49%. Хиральная чистота: (R)-энантиомер 91,62%, (S)-энантиомер 8,37%. МС: m/z=312,9 (M+1). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,10 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=10 Гц), 7,48 (1H, dd), 7,20-7,04 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,06-2,56 (5H, m), 1,96-1,32 (4H, m).

Пример 19А. Синтез 1-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 19А)



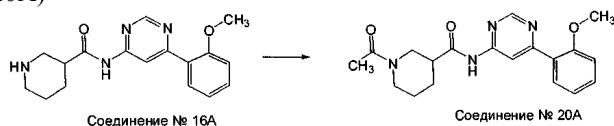
Стадия 1.

Фенилхлороформиат (0,20 г, 1,3 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-иламина (0,26 г, 1,3 ммоль) и DIPEA (0,33 г, 2,6 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан, метиловый эфир гидрохлорид пролина (0,26 г, 1,3 ммоль) и DIPEA (0,33 г, 2,6 ммоль) и смесь нагревали в течение ночи при 70°C. Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% этилацетат/гексан), получая метиловый эфир 1-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пирролидин-2-карбоновой кислоты. Выход: 500 мг, ~количество.

Стадия 2.

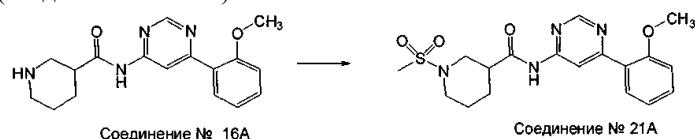
К раствору метилового эфира 1-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (LX) (500 мг, 1,40 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1) добавляли раствор LiOH (0,118 г, 2,80 ммоль) в воде при температуре ледяной бани в течение 10 мин и затем позволяли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. ТГФ упаривали и водный раствор подкисляли с помощью 2н. HCl. Затем эту водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе, получая 1-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-илкарбамоил]пирролидин-2-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества. Выход: 210 мг, 43,8%. МС: m/z=343 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,91-1,99 (3H, m), 2,19 (1H, m), 3,65-3,56 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,04-4,03 (1H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,35 Гц), 7,49-7,46 (1H, m), 7,81 (1H, d, J=7,5 Гц), 8,41 (1H, s), 8,82 (1H, s), 9,43 (1H, br. s), 12,25 (1H, br. s).

Пример 20А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-ацетилпиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 20А)



[6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 16А) (110 мг, 0,352 ммоль) растворяли в 5 мл безводного дихлорметана, охлаждали до 0°C и 4-N,N-диметиламинопиридин (90 мг, 0,70 ммоль) и уксусный ангидрид (54 мг, 0,53 ммоль) добавляли одновременно. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, обрабатывали дробленым льдом и распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид 1-ацетилпиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 20А) (105 мг, 84,13%). МС: m/z=356,1 (M+1). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,0 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,69 (1H, 2s), 7,88 (1H, d, J=10 Гц), 7,48 (1H, t), 7,20 (1H d, J=10 Гц), 7,09 (1H, t), 4,36 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,06-2,56 (5H, m), 2,08-1,32 (7H, m).

Пример 21А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-метансульфонилпиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 21А)

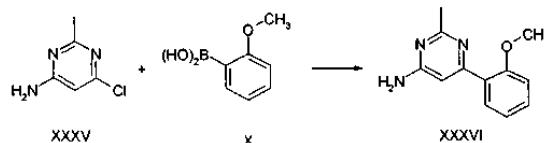


[6-(2-Метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 16А) (110 мг, 0,352 ммоль) растворяли в 5 мл безводного дихлорметана, охлаждали до 0°C и триэтиламин (13,0 г, 15,5 ммоль) и метансульфонилхлорид (60 мг, 0,53 ммоль) добавляли одновременно. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, обрабатывали дробленым льдом и распределяли

между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая [6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амида 1-метансульфонилпиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 21А) (90 мг, 80,3%). МС: m/z=391,46 (M+1). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,2 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,67 (1H, t), 7,88 (1H, d, J=10 Гц), 7,48 (1H, t), 7,20 (1H, d, J=10 Гц), 7,07 (1H, t), 3,88 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,60-3,02 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,96-2,60 (2H, m), 2,02-1,43 (4H, m).

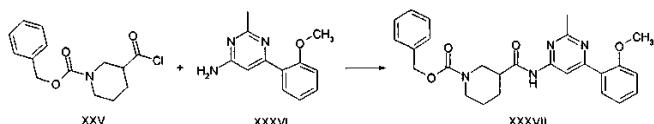
Пример 22А. Синтез [6-(2-метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-ил]амида пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 22А).

Стадия I



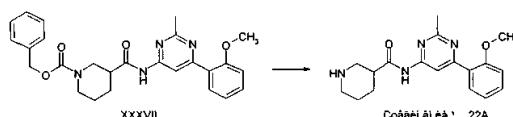
К раствору 2-метоксифенил бороновой кислоты (X) (1 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (4 мл) добавляли 6-хлор-2-метилпирамидин-4-иламин (XXXV) (0,947 г, 6,6 ммоль). К смеси добавляли диацетат палладия (0,074 г, 0,3 ммоль), трифенилфосфин (0,175 г, 6,6 ммоль) и карбонат натрия (2,06 г, 19,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и за осуществлением реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью от 25 до 30% этилацетата в гексане, и получали 0,450 г 6-(2-метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-иламина (XXXVI).

Стадия II



6-(2-Метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-иламин (XXXVI) (0,111 г, 0,512 ммоль) ресуспендировали в 3 мл безводного дихлорметана, DMAP (0,075 г, 0,614 ммоль), раствор бензилового эфира 3-хлоркарбонилпиперидин-1-карбоновой кислоты (XXV) (0,155 г, 0,563 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду, после этого экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 0,270 г бензилового эфира 3-[6-(2-метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXVII).

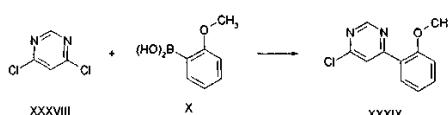
Стадия V



Бензиловый эфир 3-[6-(2-метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-илкарбамоил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XXXVII) (0,270 г, 0,586 ммоль) ресуспендировали в метаноле (5 мл), к которому добавляли 10% Pd(OH)₂ (0,125 г), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали, получая вязкое масло, которое перемешивали в простом эфире, осаждая белое твердое вещество. При фильтрации получали 0,160 г [6-(2-метоксифенил)-2-метилпирамидин-4-ил]амида пиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 22А). МС: m/z=327(M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,5-1,6 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,8-3,0 (t, 1H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (d, 2H), 3,1-3,2 (d, 2H), 3,8 (s, 3H); 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (bs, 2H), 21,0 (s, 1H). Точка плавления: 229-230°C.

Пример 23А. Синтез 1-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]-3-пиперидин-3-ил-мочевины гидрохлорида (соединение № 23А).

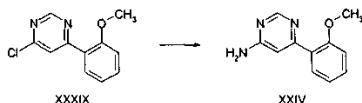
Стадия I



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 4,6-дихлорпирамидин (2,67 г, 17,95 ммоль), 2-метоксифенил бороновую кислоту (3,00 г, 19,7 ммоль), ацетонитрил (50 мл) и карбонат натрия (2,95 г, 26,9 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 15 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,48 г, 0,41 ммоль) и полученную желтую смесь нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение 48 ч. После охлаж-

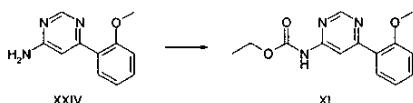
дения раствор разводили водным NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. При очистке остатка путем хроматографии на силикагеле (от 2 до 5% этилацетат/гексан) получали 4-хлор-6-(2-метоксифенил)пиrimидин в виде белого твердого вещества. Выход: 2,5 г. МС: $m/z=221$ ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 3,95 (3H, s), 7,03 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,12-7,09 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 8,09-8,06 (1H, m), 9,02 (1H, s).

Стадия II



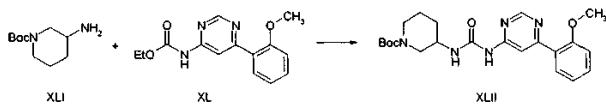
25% раствор аммиака (10 мл) добавляли к раствору 4-хлор-6-(2-метоксифенил)пиrimидина (2 г, 9,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь нагревали в запечатанной трубке при 110°C в течение 8 ч при непрерывном перемешивании. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-иламин в виде белого твердого вещества. Выход: 1,6 г, 87,9%. МС: $m/z=202$ ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 3,85 (3H, s), 6,81 (2H, br. s), 7,06-7,01 (2H, m), 7,14 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 7,43-7,40 (1H, m), 7,85 (1H, d, $J=7,4$ Гц), 8,41 (1H, s).

Стадия III



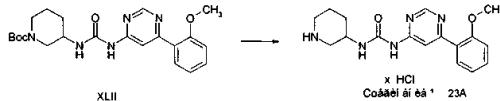
К смеси 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-иламина (XXIV) (1,0 г, 4,9 ммоль) и карбоната калия (4,0 г, 29 ммоль) в 2-бутаноне (10 мл) добавляли хлорэтилформиат (0,50 мл, 4,9 ммоль) и смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч при 80°C. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 0,60 г этилового эфира [6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]карбаминовой кислоты (XL).

Стадия IV



Смесь этилового эфира [6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]карбаминовой кислоты (XL) (0,32 г, 1,1 ммоль), трет-бутилового эфира 3-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты (XLI) (0,23 г, 1,1 ммоль) и толуола (4 мл) подвергали воздействию микроволновых условий при 120°C и давлении 100 фунт/кв.дюйм в течение 10 мин. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 0,40 г трет-бутилового эфира 3-[3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]уреидо]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XLII).

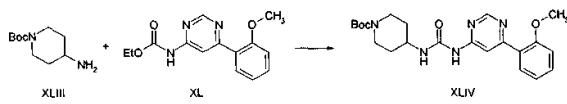
Стадия V



Эфирную HCl (2 мл) добавляли к раствору трет-бутилового эфира 3-[3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]уреидо]пиперидин-1-карбоновой кислоты (XLII) (0,20 г, 0,47 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения растворитель удаляли из реакционной смеси и получали 0,20 г 1-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]-3-пиперидин-3-ил-мочевины гидрохлорида (соединение № 23А). МС: $m/z=328$ ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1,1-1,2 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,0 (s, 3H); 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (s, br., 1H), 8,9 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

Пример 24А. Синтез 1-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]-3-пиперидин-4-ил-мочевины гидрохлорида (соединение № 24А).

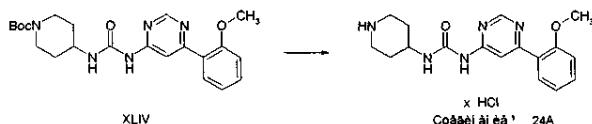
Стадия I



Смесь этилового эфира [6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]карбаминовой кислоты (XL) (0,30 г, 1,1 ммоль), трет-бутилового эфира 4-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты (0,23 г, 1,1 ммоль) и толуол

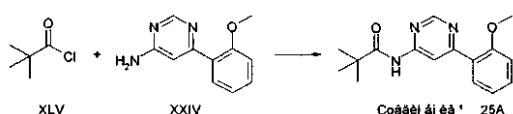
(4 мл) подвергали воздействию микроволновых условий при 120°C и давлении 100 фунт/кв.дюйм в течение 10 мин. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 0,250 г трет-бутилового эфира 4-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}пиперидин-1-карбоновой кислоты (XLIV).

Стадия II



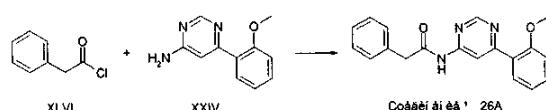
К раствору трет-бутилового эфира 4-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}пиперидин-1-карбоновой кислоты (XLIV) (0,250 г, 0,585 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли эфирную HCl (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения растворитель удаляли из реакционной смеси и получали 0,20 г 1-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-3-пиперидин-4-ил-мочевины гидрохлорида (соединение № 24А). МС: m/z=328 (M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,1-1,2 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,7 (bs, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,6 (s, 1H).

Пример 25А. Синтез N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-2,2-диметилпропионамида (соединение № 25А)



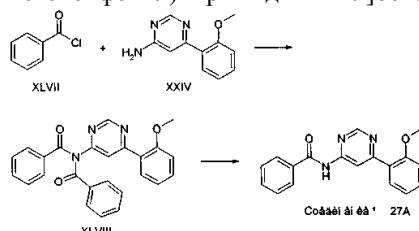
К раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (0,15 г, 0,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NEt₃ (0,210 мл, 1,49 ммоль) в атмосфере азота при температуре ледяной бани, затем добавляли триметил ацетилхлорид (XLV) (0,819 ммоль) при такой же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем ее доводили до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт реакции ресуспензировали в этилацетате (50 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали насухо при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который в дальнейшем очищали путем колоночной хроматографии через силикагель (20% этилацетат/гексан), получая N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-2,2-диметилпропионамид. Выход: 106 мг, 50%.

Пример 26А. Синтез N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-2-фенилацетамида (соединение № 26А)



К раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (0,15 г, 0,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NEt₃ (0,210 мл, 1,49 ммоль) в атмосфере азота при температуре ледяной бани, затем добавляли фенил ацетилхлорид (XLVI) (0,819 ммоль) при такой же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем доводили до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Осуществляли обычную обработку, как описано выше, затем осуществляли очистку путем колоночной хроматографии через силикагель (30% этилацетат/гексан), получая N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-2-фенилацетамид. Выход: 75 мг, 30%.

Пример 27А. Синтез N-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]бензамида соединение № 27А)

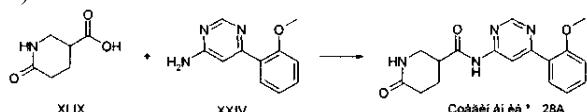


К раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (0,15 г, 0,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NEt₃ (0,210 мл, 1,49 ммоль) в атмосфере азота при температуре ледяной бани, затем добавляли бензоил хлорид (XLVII) (0,819 ммоль) при такой же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем доводили до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Осуществляли обычную обработку, как описано выше, затем осуществляли очистку путем колоночной хроматографии через силикагель (20% этилацетат/гексан), получая N-бензоил-N-[6-(2-

метоксифенил)пиrimидин-4-ил]бензамид (XLVIII). Выход: 122 мг, 40%. 1н. водный NaOH (2 экв.) медленно добавляли к смеси полученного N-бензоил-N-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]бензамида и 2 мл воды-метанола при температуре ледяной бани.

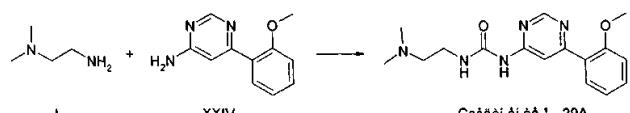
Реакция завершалась в течение 10 мин, о чем свидетельствовало наблюдение с помощью ТСХ. Растворитель удаляли, остаток ресуспенсировали в дихлорметане (50 мл) и промывали водой (2×20 мл), затем соляным раствором. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали насухо, получая неочищенный продукт, который в дальнейшем очищали путем колоночной хроматографии через силикагель, используя 20 этилацетат/гексан, и получали N-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]бензамид. Выход: 45,5 мг, 50%.

Пример 28А. Синтез [6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амида 6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (соединение № 28А)



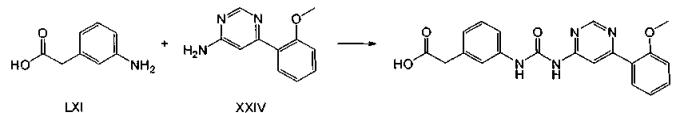
К раствору 6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (XLIX) (0,22 г, 1,5 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли НВТУ (1,13 г, 2,98 ммоль) и DIPEA (0,40 мл, 2,3 ммоль) в условиях охлаждения на льду и затем ей позволяли перемешиваться при комнатной температуре в течение 45 мин. К этой реакционной смеси добавляли 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-иламин (XXIV) (0,30 г, 1,5 ммоль) в безводном ДМФА по каплям при температуре ледяной бани. После этого реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 120°C. После завершения реакции ее охлаждали и ДМФА упаривали полностью. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл), промывали водой (2×15 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Конечную очистку осуществляли путем колоночной фреш-хроматографии, используя силикагель (10% метанол/дихлорметан), и получали 6-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид оксопиперидин-3-карбоновую кислоту. Выход: 78,2 мг, 17%.

Пример 29А. Синтез 1-(2-диметиламиноэтил)-3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]мочевины (соединение № 29А)



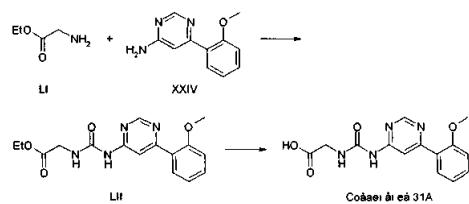
К раствору 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-иламина (XXIV) (0,400 г, 1,98 ммоль) и DIPEA (0,300 г, 2,38 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляли фенил хлороформиат (0,370 г, 1,98 ммоль) по каплям при -78°C. Затем реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 16 ч при комнатной температуре. Дихлорметан упаривали и остаток растворяли в 1,4-диоксане (15 мл). Добавляли N,N-диметилэтилендиамин (L) (0,160 г, 1,98 ммоль) и смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель упаривали и неочищенный продукт повторно растворяли в этилацетате, промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный твердый продукт в дальнейшем очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (15% метанол/дихлорметан), получая 1-(2-диметиламиноэтил)-3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]мочевину. Выход: 293 мг, 47%.

Пример 30А. Синтез (3-{3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]уреидо}фенил)уксусной кислоты (соединение 30А)



Фенилхлороформиат (0,15 г, 99 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-иламина (XXIV) (0,20 г, 0,99 ммоль) и DIPEA (0,250 г, 1,98 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан и (3-аминофенил)уксусную кислоту (0,15 г, 0,99 ммоль) и смесь нагревали в течение ночи при 70°C. Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток промывали простым эфиром, получая (3-{3-[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]уреидо}фенил)уксусную кислоту в виде бесцветного твердого вещества. МС: m/z=379 (M+1). ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,57 (2H, s), 3,90 (3H, s), 6,96 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,11 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,21 (1H, d, J=8 Гц), 7,20 (1H, d, J=8 Гц), 7,45-7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=6,5 Гц), 7,94 (1H, d, J=3 Гц), 8,23 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,82 (1H, br. s), 10,21 (1H, br. s), 12,34 (1H, br. s).

Пример 31А. Синтез {3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}уксусной кислоты (соединение 31А)



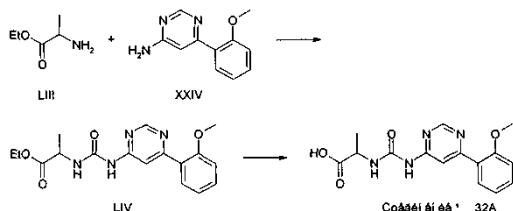
Стадия 1.

Фенилхлороформиат (0,370 г, 1,98 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-иламина (XXIV) (0,25 г, 1,2 ммоль) и DIPEA (0,31 г, 2,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан, гидрохлорид этиловый эфир глицина (0,17 г, 1,2 ммоль) и DIPEA (0,31 г, 2,4 ммоль) и смесь нагревали в течение ночи при 70°C. Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Этилацетатную фазу промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% этилацетат/гексан), получая этиловый эфир {3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}уксусной кислоты. Выход: 190 мг, 47,8%.

Стадия 2.

К раствору этилового эфира {3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}уксусной кислоты (LII) (190 мг, 0,57 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1) добавляли LiOH (50,0 мг, 1,12 ммоль) раствор в воде при температуре ледяной бани в течение 10 мин и затем смеси позволяли перемешиваться в течение 2 ч. ТГФ упаривали и водный раствор подкисляли с помощью 2н. HCl. Затем эту водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы разделяли, объединяли, промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе, получая {3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}уксусную кислоту в виде белого твердого вещества. Выход: 184 мг, ~количественный. МС: m/z=303 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,73 (3H, s), 3,91 (2H, s), 7,12-7,10 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=8 Гц), 7,54-7,51 (1H, m), 7,86 (1H, d, J=7,5 Гц), 8,18 (2H, m), 8,21 (1H, br. s), 8,87 (1H, br. s), 10,28 (1H, br. s).

Пример 32А. Синтез 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}пропионовой кислоты (соединение 32А)



Стадия 1.

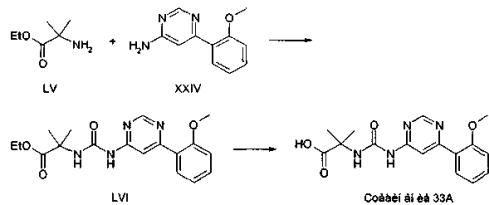
Фенилхлороформиат (0,21 г, 1,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-иламина (XXIV) (0,28 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,35 г, 2,8 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан, гидрохлорид этиловый эфир аланина (0,21 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,35 г, 2,8 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 45% этилацетат/гексан), получая этиловый эфир 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}пропионовой кислоты. Выход: 470 мг, 97,2%.

Стадия 2.

К раствору этилового эфира 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}пропионовой кислоты (LIV) (470 мг, 1,4 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1) добавляли раствор LiOH (0,11 г, 2,7 ммоль) в воде при температуре ледяной бани в течение 30 мин и затем позволяли перемешиваться в течение 2 ч. ТГФ упаривали и водный раствор подкисляли с помощью 2н. HCl. Затем эту водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), разделенные и объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе, получая 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]уреидо}пропионовую кислоту (соединение № 32А) в виде белого твердого вещества. Выход: 223 мг, 50,4%. МС: m/z=317 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,38-1,37 (3H, d, J=6,5 Гц), 3,87 (3H, s), 4,29-4,26 (1H, m), 7,10 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,19

(1H, d, $J=7,5$ Гц), 7,48 (1H, s), 7,92 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,27 (1H, br. s), 8,80 (1H, s), 9,74 (1H, s), 12,80 (1H, br. s).

Пример 33А. Синтез 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}-2-метилпропионовой кислоты (соединение 33А)



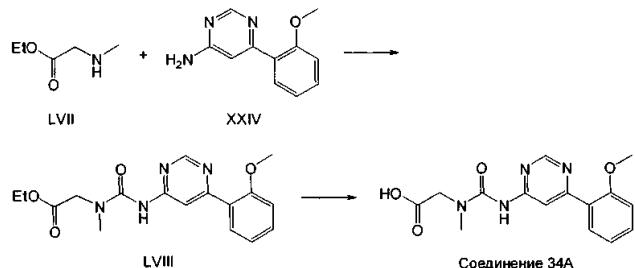
Стадия 1.

Фенилхлороформиат (0,21 г, 1,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (0,28 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,36 г, 2,8 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан, этиловый эфир 2-амино-2-метилпропионовой кислоты (0,17 г, 1,2 ммоль) и DIPEA (0,36 г, 2,8 ммоль) и смесь нагревали в течение ночи при 70°C . Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 30% этилацетат/гексан), получая этиловый эфир 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}-2-метилпропионовой кислоты. Выход: 370 мг, 73,5%.

Стадия 2.

К раствору этилового эфира 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}-2-метилпропионовой кислоты (LVI) (370 мг, 1,03 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1) добавляли раствор LiOH (87,0 мг, 2,06 ммоль) в воде при температуре ледяной бани в течение 10 мин и затем позволяли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. ТГФ упаривали и водный раствор подкисляли с помощью 2Н. HCl. Затем эту водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе, получая 2-{3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]уреидо}-2-метилпропионовую кислоту в виде белого твердого вещества. Выход: 235 мг, 69,1%. МС: $m/z=331$ (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,48 (6H, s), 3,87 (3H, s), 7,10-7,04 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,5-7,46 (1H, m), 7,90 (1H, d, 7,5 Гц), 8,04 (1H, s), 8,37 (1H, br. s), 8,78 (1H, s), 9,62 (1H, br. s), 12,50 (1H, br. s).

Пример 34А. Синтез {3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-1-метилуреидо}уксусной кислоты (соединение 34А)



Стадия 1.

Фенилхлороформиат (0,21 г, 1,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-(2-метоксифенил)пиридин-4-иламина (XXIV) (0,28 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,35 г, 2,8 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при -78°C и смеси позволяли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После этого дихлорметан упаривали, добавляли безводный 1,4-диоксан, гидрохлорид этиловый эфир саркозина (0,213 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,35 г, 2,8 ммоль) и смесь нагревали в течение ночи при 70°C . Растворитель упаривали и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 70% этилацетат/гексан), получая этиловый эфир {3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-1-метилуреидо}уксусной кислоты. Выход: 217 мг, 44,9%.

Стадия 2.

К раствору этилового эфира {3-[6-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]-1-метилуреидо}уксусной кислоты (LVIII) (370 мг, 1,03 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1) добавляли раствор LiOH (87,0 мг, 2,06 ммоль) в воде при температуре ледяной бани в течение 10 мин и затем позволяли перемешиваться в тече-

чение 2 ч при комнатной температуре. ТГФ упаривали и водный раствор подкисляли с помощью 2н. HCl. Затем эту водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали на вакуумном роторном испарителе, получая {3-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]-1-метилуреоид}уксусную кислоту в виде коричневого твердого вещества. Выход: 34 мг, 10,4%. МС: m/z=317 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,03 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,10-7,07 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=8 Гц), 7,49-7,76 (1H, m), 7,82 (1H, d, J=6,5 Гц), 8,36 (1H, s), 8,82 (1H, s), 9,57 (1H, br. s), 12,70 (1H, br. s).

Биологические примеры

Биологический пример 1.

I. Поведенческие модели животных для анализа воспалительной и невропатической боли.

Известны несколько моделей на животных для анализа воспалительной и невропатической боли.

Указанные модели имеют одну общую характеристику, а именно, что после, например, индукции повреждения нерва (например, умеренного повреждения нерва, SNI) или после подвергания экспериментальных животных воздействию вредного стимула (например, инъекции формалина или каррагенана), признаки боли, которые индуцируются указанными вмешательствами, измеряют с помощью поддающихся количественному определению компонентов поведения, таких как, например, порог отдергивания лапы на механическую стимуляцию с волосками Фрея (или на тепловую стимуляцию, используя лазер, или облизывающего поведения). Эти реакции интерпретируются как эквиваленты механической и тепловой аллодинии (гиперчувствительность на механические стимулы) или гипералгезии у людей.

Модель умеренного поражения нерва (модель SNI, как разработано Decosterd и Woolf (2000), см. фиг. 1) характеризуется индцированием клинически релевантных повреждений нервов и после хирургического вмешательства, последующих поведенческих экспериментов (например, исследование Фрея). Указанная модель представляет собой общепринятую модель повреждения нервов, которая состоит из лигирования и рассечения двух веток седалищного нерва (а именно большеберцового и общего малоберцового нервов), оставляя интактным икроножный нерв. SNI модель приводит к ранним (менее чем через 24 ч), пролонгированным и существенным изменениям чувствительности к механическим стимулам и холду, которые близко воспроизводят характерные особенности клинической невропатической боли. Известно, что у животных с такими типами повреждения нервов развиваются аномальные болевые чувствительности и гиперчувствительность на механические стимулы (аллодиния), сходные с тем, которые описаны у пациентов с невропатической болью.

Альтернативно, формалиновое исследование у мышей является эффективной и достоверной поведенческой моделью болевой чувствительности при воспалительной и невропатической боли. Она чувствительна к различным классам аналгетических лекарственных средств (Hunskaar S., Hole K., Pain. 1987 Jul.; 30(1):103-14.) Вредные стимулы представляют собой инъекцию 10 мкл разведенного формалина (2% в солевом растворе) под кожу дорсальной поверхности левой задней лапы (подкожно или внутриподошвенно в левую заднюю лапу). Ответом является облизывание и вздрагивание инъецированной лапы.

Для каррагенанового исследования применяют подкожную инъекцию 25 мкл 1% каррагенана (в солевом растворе) в одну заднюю лапу (ипсилатеральную лапу) мышей. Последующее воспаление приводит к длительной припухлости и гиперчувствительности лапы (на действие механических и тепловых стимулов). Каррагенановое исследование является стандартным лабораторным исследованием, используемым для предсказания противовоспалительной активности тестируемых соединений. Для анализа использовали измерения отека лапы и гаргревский анализ (отдергивание лап при воздействии теплового стимула с помощью источника света).

Относительно настоящего изобретения эффект введения соединений, ингибирующих циклиназисимую киназу (CDK) в соответствии с формулой (I), на развитие воспалительной и невропатической боли исследовали на модели SNI в каррагенановом и в формалиновом исследовании. Экспериментальная процедура и результаты более подробно описаны ниже.

Биологический пример 2.

А. Умеренное повреждение нерва (SNI) - модель хронической невропатической боли.

Как указано выше, модель умеренного повреждения нерва (SNI) (см. фиг. 1) предусматривает повреждение двух из трех концевых веток седалищного нерва (большеберцового и общего малоберцового нервов) экспериментальных животных, оставляя интактным икроножный нерв. SNI приводит к механической и тепловой аллодинии на неповрежденной области кожи, иннервируемой седалищным нервом (Decosterd и Woolf, Pain 2000; 87:149-158. (2) Tsujino и др., Mol. Cel. Neurosci. 2000; 15:170-182).

1. Индукция умеренного повреждения нерва (поражение нерва) у мышей дикого типа.

Мышей дикого типа (линия C3HeB/FeJ) (подходящего возраста, пола и веса) анестезировали гипнормом (0,315 мг/мл цитрата фентанила +10 мг/мл флуанизона; Janssen)/Нурновел (5 мг/мл мидазолам; Roche Applied Sciences)/водой в соотношении 1:1:2 при концентрации 4 мкл/г перед хирургическим вмешательством.

После этого осуществляли надрез в асептических условиях в ипсилатеральную правую заднюю ла-

пу всех мышей сразу над уровнем колена, получая доступ к трем концевым веткам седалищного нерва: общему малоберцовому, большеберцовому и икроножному нервам. Общий малоберцовый и большеберцовый нервы наглухо лигировали с помощью 7/0 шелка и рассекали дистальнее лигирования, удаляя ≈ 2 мм дистальной культи нерва. Икроножную ветку оставляли нетронутой при осуществлении процедуры (обозначается в настоящем патенте как "SNI ипси"). Расположенные выше мышцы и кожу сшивали и животным позволяли восстановиться и предоставляли возможность заживления раны. В одной и той же мыши ветки седалищного нерва контралатеральной левой ноги раскрывали, но не повреждали (в настоящем патенте обозначается как "SNI контралатеральные"). Мышей, которые подвергались умеренно-му повреждению нерва, далее в настоящем патенте обозначали как "SNI мыши".

2. Введение CDK-ингибитирующих соединений SNI мышам.

После восстановления от хирургического вмешательства и заживления ран SNI мыши получали перорально (п.о.) инъекции CDK-ингибитирующих соединений. В этом примере вводили соединение № 16A. 30 мг/кг CDK ингибитора, растворенного в 400 мкл 2% гидроксипропилцеллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор) вводили путем перорального применения за 30 мин до измерений Фрея (механическая аллодиния). В качестве отрицательного контроля такое же количество (400 мкл) наполнителя 2% гидроксипропилцеллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор) вводили однократно путем перорального применения за 30 мин до измерений Фрея.

Инъектирование ингибитора или наполнителя и последующие измерения порога отдергивания лапы на механическое стимулирование в исследованиях Фрея осуществляли в день 107 после SNI. Рефлекторные болевые ответные реакции на механическое стимулирование измеряли в анализе Фрея через 30 мин после каждой инъекции.

Влияние введения CDK ингибиторов у SNI мышей на развитие механической аллодинии анализировали в анализе Фрея, как описано ниже.

3. Тестирование поведения SNI мышей после введения CDK-ингибитирующих соединений (анализ Фрея).

Мышей, которые подвергались SNI и последующему введению соединений согласно настоящему изобретению, тестировали для оценки признаков механической аллодинии после повреждения нерва и после введения с помощью анализа Фрея (Decosterd и Woolf, Pain 2000; 87:149-158). В этом исследовании определяли механический порог, при котором стимул, который обычно не является болезненным, распознается животным как некомфортабельный или болезненный. Оценивали SNI ипси и SNI относительно исходных точек соответственно.

Механические пороги SNI мышей количественно определяли с помощью реверсивного метода согласно Chaplan и др. (1994) и Malmberg и Basbaum (1998).

Мышей помещали в цилиндры из органического стекла диаметром около 9,5 см и высотой 14 см с четырьмя вентиляционными отверстиями вверху и крышкой из органического стекла. Цилиндры помещали на приподнятую ячеистую поверхность (площадью 7×7 мм). За день до тестирования мышей акклиматизировали к тестируемым цилиндром в течение 1-2 ч. В день тестирования мышей акклиматизировали к цилиндром приблизительно в течение 1 ч, где время акклиматизации зависит от таких факторов, как линия мыши и количество времени, в течение которого они подвергались тестированию ранее. В целом тестирование начинали после того, как мыши становились спокойными и прекращали изучать новую среду.

Для тестирования мышей использовали волокна 2,44, 2,83, 3,22, 3,61, 3,84, 4,08, и 4,31 (диапазон силы=0,04-2,0 г). Сначала использовали волокно 3,61 мН. Указанное волокно обычно применяли к подошвенной поверхности одной лапы, предоставляя возможность изгибаться, и выдерживали в положении в течение 2-4 с. Всякий раз, когда наблюдали положительную ответную реакцию на стимул (гибательная реакция), применяли следующий более слабый волосок Фрея; всякий раз, когда наблюдали отрицательную ответную реакцию (отсутствие реакции), применяли следующую более мощную силу. Тест продолжали до тех пор, пока не получали ответ еще на 4 стимула после первого изменения ответа. Наибольшей тестируемой силой была 4,31. Останавливающий порог составлял 2 г.

Для определения механического порога использовали серию оценок (то есть "гибательную реакцию" и "без реакции") и применяемую силу последнего волокна, как описано в Chaplan и др., Journal of Neuroscience Methods. 53(1):55-63, 1994 Jul. Определяли порог, при котором, как полагают, животное будет отвечать на 50% времени. Мышей умервщляли после завершения измерений Фрея.

4. Влияние введения соединения № 16A на развитие невропатической боли.

Соединение № 16A вводили SNI мышам, как описано выше. Осуществляли измерения Фрея, как описано выше. Соединение № 16A проявляло гипоалгезивный эффект у SNI мышей. Измерения Фрея осуществляли на ипсилатеральной и контралатеральной лапах животного в день 107 после хирургического вмешательства. Животные, которых лечили с помощью соединения № 16A, проявляли существенное увеличение пороговых значений, что указывает на уменьшенную чувствительность к механическим стимулам (уменьшенная аллодиния). Для сравнения, животные, которых лечили только с помощью перорального введения наполнителя, проявляли низкие пороги, что указывает на высокую аллодинию.

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что соединение № 16А является эффективным в качестве гипоалгезивного лекарственного средства на моделях хронической невропатической боли.

Биологический пример 3. Формалиновое исследование - модель воспалительных процессов воспалительной и хронической невропатической боли.

Формалиновое исследование у мышей является эффективной и достоверной поведенческой моделью болевой чувствительности, и она чувствительна к различным классам аналгетических лекарственных средств (Hunskaar S., Hole K., Pain. 1987 Jul.; 30(1):103-14). Вредный стимул представляет собой инъекцию 10 мкл разведенного формалина (2% в солевом растворе) подкожно или внутривенно в левую заднюю лапу. Ответом является облизывание и вздрагивание инъецированной лапы. Ответ протекает в виде двух фаз, которые отражают различные части воспалительного процесса (Abbott и др., 1995), ранняя/острая фаза 0-5 мин после инъекции и поздняя/хроническая фаза 5-30 мин после инъекции. В следующем протоколе описан один из возможных путей осуществления эксперимента.

1. Инъекция формалина и введение CDK-ингибиторного соединения.

В этом исследовании использовали мышей дикого типа (C3HeB/FeJ) подходящего возраста, пола и веса. Перед инъекцией формалина животных случайно разделяли на экспериментальные группы по 10 животных в каждой. За 30 мин до инъекции формалина можно вводить подходящую дозу CDK ингибитора, растворенного в (400 мкл) 2% гидроксопропилцелллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор) путем внутрибрюшинной инъекции. Подобным образом можно вводить ингибитор Ик киназы (IKK) (30 мг/кг) в (400 мкл) 2% гидроксопропилцелллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор) (положительный контроль) или только наполнитель ((400 мкл) 2% гидроксопропилцелллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор)) (отрицательный контроль) путем внутрибрюшинной инъекции за 30 мин до инъекции формалина.

Для инъекции формалина мышь удерживали с помощью бумажного полотенца для избегания нарушения инъекции вследствие движений. Инъецированную заднюю лапу удерживали между большим пальцем и указательным пальцем и инъецировали 10 мкл формалина (2%) подкожно (п.к.) между двумя передними выступами в подошву задней лапы, используя шприц Гамильтона. Анализировали поведение мышей, получавших формалин и леченных ингибитором, как описано ниже.

2. Поведенческий анализ мышей после инъекции формалина и введения CDK-ингибиторного соединения.

За поведением мышей, получавших формалин, то есть облизыванием и вздрагиванием, наблюдали с помощью автоматической системы слежения (Ethovision 3.0 Color Pro, Noldus, Wageningen, Голландия) в течение определенного периода времени: измерение начинали через 5 мин после инъекции формалина и заканчивали через 30 мин после инъекции формалина. Этот временной интервал охватывает фазу II индуцированной формалином болевой чувствительности (боль), которая представляет собой гипералгезию.

Два различных флуоресцентных красителя использовали для местного маркирования инъецированной задней лапы (желтый краситель) (Lumogenyellow; BASF Pigment, Cologne, Германия) и контрлатеральной лапы (синий краситель) (Lumogenviolet; Kremer Pigmente, Aichstetten, Германия) соответственно. Для определения поведения облизывания за мышами наблюдали с помощью ПЗС камеры. После наблюдения и записи видео анализировали с помощью программного обеспечения EthoVision (Ethovision 3.0 Color Pro, Noldus, Wageningen, Голландия) или путем ручного анализа. Измеряли флуоресцентные размеры растровых точек и интенсивности флуоресценции и подсчитывали уменьшение флуоресцентного размера растровых точек вследствие облизывания и кусания. Суммарную интенсивность времени облизывания рассчитывали автоматически путем сравнения размера растровой точки леченых относительно нелеченых лап.

В качестве другого варианта анализа данных исследования поведение облизывания отдельных животных отслеживали вручную на основе видеофайлов. Время облизывания записывали в течение 30 мин после инъекции формалина и подразделяли для трех различных зон облизывания (спина, подошва, пальцы ноги). Для каждого животного и для каждой экспериментальной группы может быть рассчитано суммарное время облизывания и использоваться в качестве параметра для определения эффективности соединения.

В результате проведения опыта было обнаружено, что мыши, получавшие лечение с применением наполнителя перед инъекцией формалина (отрицательный контроль), проявляли удлиненное время облизывания и существенное уменьшение флуоресцентного размера растровых точек в обработанной формалином лапе.

В отличие от этого уменьшение времени облизывания и вследствие отсутствия существенного уменьшения флуоресцентного размера растровых точек лапы, обработанной формалином, можно наблюдать у мышей, получавших тестируемым соединением/формалином. Аналогичный эффект, то есть уменьшение времени облизывания и незначительное изменение флуоресцентного размера растровой точки, наблюдали у контрольных мышей, обработанных ингибитором лкаппа-киназы (IKK; относительно функции IKK см. фиг. 2, положительный контроль).

Это наблюдение свидетельствует об уменьшении ощущения воспалительной/хронической воспалительной боли у мышей, получавших ингибитором CDK9, и о гипоалгезивном эффекте тестируемого соединения.

нения.

Биологический пример 4. Карагановое исследование у мышей - модель воспаления и воспалительной боли.

Модель отека лапы, индуцированного караганом, является стандартным лабораторным исследованием, используемым для предсказания противовоспалительной активности соответствующих соединений и уменьшения ощущения боли, индуцированной воспалением. В следующем протоколе описан один из возможных путей осуществления эксперимента.

В основном эксперименте осуществляли измерение отека и механических показателей, а также тепловой гиперчувствительности в ответ на действие раздражающих веществ, таких как караган.

Воспаление и дальнейшую воспалительную боль индуцируют путем подкожной инъекции 25 мкл 1% караганана (в солевом растворе) мышам в заднюю лапу (ипсилатеральную лапу). Каждой группе по 10 мышей вводили соединение в соответствии с формулой (I), 30 мг/кг веса тела, наполнитель ((400 мкл) 2% гидроксипилцеллюлозы; 0,25% молочной кислоты (85% раствор)) и солевой раствор (физиол. NaCl) путем внутрибрюшинной инъекции за 30 мин до инъекции караганана. В контралатеральные лапы не инъецировали караган.

1.1. Эффекты введения соединения, ингибирующего CDK, мышам, леченным караганом.

Отек лапы, индуцированный инъекцией караганана, определяли путем увеличения объема лапы, измеренного от верха до подошвы в плюсневом участке инъецированных (ипсилатеральных) лап. Размеры ипси- и контралатеральных лап являлись заменяющими маркерами воспаления и их измеряли в определенные периоды времени после инъекции: перед инъекцией (-1), через 2 ч (2), 3 ч (3), 4 ч (4), 5 ч (5), 6 ч (6), 24 ч (24) после инъекции.

Размер лапы у всех мышей может повышаться, например, на 2-3 мм (+10%) в течение первого часа после инъекции караганана, независимо от типа лекарственного вещества, инъецированного за 30 мин до караганана. В течение периода исследования мыши, которых лечили с помощью соединения, ингибирующего CDK, перед инъекцией караганана могут проявлять уменьшение отека до 24 ч после инъекции караганана: повышение размера лапы может снижаться, например, от 10 вплоть до 8%. В отличие от этого размер лапы контрольных мышей может повышаться на 30% в среднем в течение этого периода исследования. Через 24 ч после инъекции караганана размер всех лап, леченных с помощью караганана, может повышаться, достигая своего максимума через 96 ч после инъекции.

Для анализа данных караганового исследования можно осуществлять гаргревский анализ, где указанный анализ позволяет измерить тепловую чувствительность к лучистой энергии. В гаргревском анализе (Hargreaves и др., 1988) измеряют болевую чувствительность у свободно двигающихся животных путем фокусирования источника лучистой энергии на подошвенной поверхности задней лапы животных, когда они находятся в клетках из органического стекла. Специфически нижняя сторона лапы подвергается воздействию источника света, генерирующего температуру, например 55°C. Тепловую чувствительность измеряют в виде латентности между началом воздействия и поднимания/дергания облученной лапы.

Мышей, леченных с помощью ингибитора CDK9, как раскрыто в данном патенте, и караганом, или напроксено и караганом, или растворителем и караганом соответственно подвергали гаргревскому анализу. Мыши, леченные с помощью ингибитора CDK и караганана, могут проявлять более длительную латентность по сравнению с мышами из группы отрицательного контроля. Это наблюдение свидетельствует о гипоалгезивном действии ингибиторов CDK, как описано в данном патенте.

Биологический пример 5. Карагановое исследование на крысах - модель воспаления и воспалительной боли.

Ниже описана одна из возможностей осуществления караганового исследования на крысах.

В указанном анализе определяют аналгетическую/противовоспалительную активность у крыс с воспалительной болью согласно протоколу, описанному Winter и др. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547, 1962).

Крысам (200-250 г) инъецировали суспензию караганана в нижнюю поверхность правой задней лапы (0,75 мг на лапу в 0,05 мл физиологического солевого раствора). Через 2 ч крыс подвергали последовательной тактильной и тепловой стимуляции обеих задних лап.

Для тактильной стимуляции животных помещали в инвертированную акриловую пластиковую коробку (18×11,5×13 см) на решетчатый пол. Затем применяли кончик электронного зонда Фрея (Bioseb, Model 1610) с возрастающей силой сначала к невоспаленной, а затем к воспаленной задней лапе, и автоматически записывали силу, необходимую для индуцирования отдергивания лапы. Эту процедуру осуществляли 3 раза и затем рассчитывали среднее значения силы на лапу.

Для тепловой стимуляции аппарат (Ugo Basile, ссылка: 7371), состоящий из отдельных акриловых пластиковых коробок (17×11×13 см), помещали на повышенный стеклянный пол. Крысу помещали в коробку и оставляли свободной для привыкания в течение 10 мин. Затем фокусировали подвижный источник инфракрасного излучения (96±10 мВт/см²) сначала под невоспаленную, а затем под воспаленную лапу и автоматически записывали латентность отдергивания лапы. Для предотвращения повреждения

ткани источник тепла автоматически выключали через 45 с.

После оценки поведенческих реакций оценивали отек лапы путем измерения объема каждой задней лапы с помощью цифрового плеизометра (Letica, Model 7500), который указывает вытеснение воды (в мл), индуцированное погружением лапы.

Каждая исследуемая группа включала 10 крыс. Тест осуществляли слепым.

Тестируемое вещество, такое как CDK ингибитор в соответствии с формулой (I), как описано в данном патенте, оценивали в 2 дозах (10 и 30 мг/кг), которые вводили п.о. за 60 до теста, и сравнивали с контрольной группой с наполнителем.

В качестве эталонных веществ использовали морфин (128 мг/кг п.о.) и ацетилсалициловую кислоту (512 мг/кг п.о.), которые вводили в идентичных экспериментальных условиях.

Таким образом, эксперимент включал 6 групп. Данные анализировали путем сравнения леченных групп с контролем с наполнителем, используя непарные t-тесты Стьюдента.

Крысы, леченные с помощью ингибитора CDK9, как раскрыто в данном патенте, и каррагенана, или напроксена и каррагенана, или растворителя и каррагенана соответственно подвергали гаргревскому анализу. Крысы, леченные с помощью ингибитора CDK и каррагенана, будут проявлять более длительную латентность по сравнению с крысами из группы отрицательного контроля. Это наблюдение свидетельствует о гипоалгезивном действии ингибиторов CDK, как описано в данном патенте.

Биологический пример 6.

А. Исследование LPS в условиях In Vivo (LPS) - модель репрессии цитокинов в условиях in vivo.

Для модели септического шока, индуцированного LPS, мышам внутрибрюшинно инъектировали (в.б.) 30 мкг бактериального липополисахарида (LPS; L2630 SIGMA) в солевом растворе. Указанная LPS-опосредованная инициация воспалительного сигнального каскада приводит к повышению концентрации цитокинов в сыворотке крови, таких как, например, TNF α , IL-6 и IL1 β . У таких животных можно отбирать образцы крови в определенные моменты времени. После этого сыворотку отделяли и образцы можно хранить при -80°C до измерения концентрации цитокинов с помощью коммерческих анализов ELISA. (A.L. Moreira и др., Braz J. Med. Biol. Res. 1997; 30:1199-1207).

Установлено, что медиаторы воспаления, такие как цитокины TNF α , IL6 и IL1 β , могут способствовать устойчивым болезненным состояниям, а также воспалительным нарушениям. После высвобождения из иммунных клеток, таких как макрофаги, в периферии и микроглии в ткани ЦНС, эти медиаторы, вероятно, осуществляют центральную роль не только в воспалительной и невропатической боли, но также и в воспалительных нарушениях, таких как ревматоидный артрит (F. Marchand и др., Nat Rev Neurosci 2005; 6 (7); 521-532).

Таким образом, ингибирование фактора некроза опухоли α (TNF α) является релевантной мишенью также для лечения воспалительных заболеваний [Lavagno и др., Eur. J. Pharmacol 2004; 501, 199-208].

Исследование LPS в условиях in vivo можно использовать в качестве эффективной модели для выявления репрессии экспрессии цитокинов с помощью фармакологических лечений.

1. Индукция экспрессии цитокинов у мышей дикого типа.

Мышам дикого типа (линия C3HeB/FeJ) (подходящего возраста, пола и веса) инъектировали внутрибрюшинно 30 мкг LPS (SIGMA). Через 90 мин после введения LPS этих животных анестезировали с помощью кетамина/ромпуна 0,1 мл/10 г веса тела (50/20 мг/мл) и отбирали кровь для получения образцов плазмы путем пункции сердца.

2. Введение соединений, ингибирующих CDK, LPS мышам.

Фармакологически леченные группы (n=4) LPS мышей получали внутрибрюшинно (в.б.) инъекции соединений, ингибирующих CDK, или наполнитель (отрицательный контроль) соответственно. В частности, вводили соединения № 1A и 16A.

10 или 30 мг/кг (соединения на вес тела) CDK ингибитора, растворенного в 20% ДМСО, 5% Tween 80, 10% Tris 1M pH8, 20% PEG400, 45% PBS вводили в виде одной дозы за 30 мин до LPS стимуляции. Контроль с наполнителем вводили аналогично.

Через 90 мин после LPS стимуляции у мышей отбирали образцы крови. Предварительно момент времени 90 мин был идентифицирован как пик экспрессии TNF α на этой животной модели с помощью эксперимента периода действия.

Влияние фармакологического лечения с помощью ингибиторов CDK на уровни цитокинов у LPS мышей анализировали в коммерческих ELISA анализах, как описано ниже.

3. Определение концентраций цитокина в сыворотке крови у LPS мышей после введения соединений, ингибирующих CDK.

Образцы крови (~500 мкл/животное) от LPS животных инкубировали на водном льду в течение 30 мин после сердечной пункции. После этого образцы центрифугировали в течение 15 мин при 13 тыс. об/мин. Сыворотку отделяли от сгустка и хранили замороженной при -80°C.

Концентрации в сыворотке TNF α и IL6 в образцах измеряли с помощью коммерческих наборов ELISA (Nantec) согласно инструкциям производителя.

4. Эффекты введения соединений № 1А и 16А на экспрессию белков цитокинов.

Соединения № 1А и 16А вводили LPS мышам, как описано выше. Определяли концентрации цитокина в сыворотке на основе ELISA, как описано выше. При сравнении животных, леченных с помощью соединений № 1А и 16А, с контрольными животными, получавшими наполнитель, было обнаружено существенное репрессивное влияние на концентрацию белков TNF α и IL6 в сыворотке крови. Результаты введения соединений № 1А и 16А у LPS индуцированных мышей представлены на фиг. 3, где изображены результаты измерений цитокинов (TNF α) у LPS индуцированных мышей.

Эти данные свидетельствуют о том, что соединения № 1А и 16А являются эффективными супрессивными лекарственными средствами для цитокинов TNF α и IL6 на моделях экспрессии цитокинов.

Биологический пример 7.

A. THP-1 исследование в условиях *in vitro* - модель ингибиции цитокинов в условиях *in vitro*.

Использовали клеточную линию THP-1 человека в качестве модели экспрессии цитокинов в условиях *in vitro*, которая опосредуется липополисахаридом (LPS) или фактором некроза опухоли α [TNF α].

Моноцитарные THP-1 клетки (ATCC; TIB-202) могут дифференцироваться в макрофагоподобные клетки, экспрессирующие провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL6 и IL1 β при индукции с помощью LPS или самим TNF α (аутокринная индукция).

Установлено, что медиаторы воспаления, такие как цитокины TNF α , IL6 и IL1 β , могут способствовать устойчивым болезненным состояниям, а также воспалительным нарушениям. После высвобождения из иммунных клеток, таких как макрофаги, в периферии и микроглии в ткани ЦНС, эти медиаторы, вероятно, осуществляют центральную роль не только в воспалительной и невропатической боли, но также и в воспалительных нарушениях, таких как ревматоидный артрит (F. Marchand и др., Nat Rev Neurosci 2005; 6 (7): 521-532). Таким образом, ингибиция фактора некроза опухоли α (TNF α) является релевантной мишенью также для лечения воспалительных нарушений [Lavagno и др., Eur. J. Pharmacol. 2004; 501, 199-208].

Следовательно, THP-1 исследование в условиях *in vitro* можно использовать в качестве эффективной скрининговой модели для оценки фармакологического ингибиции экспрессии цитокинов [U. Singh и др., Clin. Chem. 2005; 51 (12), 2252-6; K. Rutault и др., J. Biol. Chem. 2001; 276 (9); 6666-74].

1. Рост и дифференциация THP-1 клеток.

THP-1 клетки выращивали в модифицированной RPMI-1640 среде (ATCC, № каталога 30-2001), дополненной 10% FCS и 1% Pen/Strep. Для исследования ингибиции цитокинов клетки высевали при плотности 5×10^5 клеток/мл в планшеты на 6 лунок в стандартную ростовую среду, дополненную 100 нг/мл PMA (Sigma, P1585) для индукции дифференциации в макрофагоподобные клетки. Через 24 ч среду заменяли стандартной ростовой средой (без PMA) и клетки инкубировали в течение других 48 ч до завершения дифференциации.

2. Лечение дифференцированных THP-1 клеток с помощью соединений, ингибирующих CDK, и LPS стимуляции.

После дифференциации в течение 72 ч среду заменяли на ростовую среду без сыворотки и добавляли соединения, ингибирующие CDK, а также эталонные соединения, такие как положительный и отрицательный контроли, каждый растворенный в ДМСО, в концентрациях в диапазоне от 0,5 до 5 мкМ (конечная концентрация ДМСО в лунке составляла 0,1%). Клетки инкубировали в течение 60 мин с соединениями перед инкубированием с 100 нг/мл LPS (Sigma, L2630) в течение других 4-48 ч. Супернатанты собирали и сразу анализировали для определения экспрессии цитокинов, например TNF α , IL-6 и IL-1 β , используя коммерчески доступные анализы сэндвич-ELISA (eBioscience, № кат. 88-7346, 88-7066, 88-7010) или хранили замороженными при 20°C до оценки.

3. Определение концентрации цитокинов в THP-1 супернатанте после введения соединений, ингибирующих CDK.

Концентрации TNF α , IL6 и IL1 β в супернатантах культур клеток измеряли с помощью коммерческих наборов ELISA (eBioscience) согласно инструкциям производителя.

4. Эффекты влияния лечения с помощью соединений, ингибирующих CDK, на экспрессию белков цитокинов в супернатантах THP-1 клеток.

Соединения, ингибирующие CDK № 1А, 16А, 20А, и 25А, вводили в дифференцированные THP-1 в трех повторах, как описано выше (см. раздел 2). После предварительного инкубирования в течение 60 мин с тестируемым или эталонным соединением (SB203580, p38 ингибитор и BMS345541, IKK-ингибитор) отдельно, клетки стимулировали с помощью LPS. После инкубирования в течение 4-48 ч супернатанты собирали и осуществляли определения на основе ELISA концентраций цитокина в супернатанте, как описано в разделе 3, выше.

При сравнении клеток, леченных с помощью соединений № 1А, 16А, 20А и 25А и эталонных соединений с клетками, леченными наполнителем (ДМСО), обнаружили существенное ингибирующее действие соединений № 1А, 16А, 20А и 25А на концентрацию белков TNF α и IL6 в клеточном супернатанте. По сравнению с эталонными соединениями SB203580 или BMS345541 эти соединения проявляют сходное или лучшее ингибицию экспрессии TNF α /IL-6.

Эффекты введения соединений № 1А, 16А, 20А и 25А на экспрессию TNF α и IL-6 в LPS индуцированных THP-1 макрофагах представлены на фиг. 4А и 4В. На фиг. 4А представлены результаты TNF α -измерений в LPS-индуцированных THP-1 макрофагах, тогда как на фиг. 4В представлены результаты измерений IL-6 в LPS-индуцированных THP-1 макрофагах. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединения, ингибирующие CDK, № 1А, 16А, 20А и 25А, являются эффективными супрессорами цитокинов TNF α и IL-6.

Биологический пример 8.

А. Исследования ингибиции киназ в условиях *in vitro*.

IC50 профили соединений 1А-30А определяли для циклинзависимых киназ CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CDK5/p35NCK, CDK6/CycD1 и CDK9/CycT в исследованиях ингибиции ферментативных киназ в условиях *in vitro*. Значения IC50, полученные в этих исследованиях, использовали для оценки специфической селективности и эффективности соединений в отношении ингибиции CDK9.

Результаты, полученные в этих исследованиях, использовали для отбора соединений, проявляющих специфичность к CDK9. Специфически они предназначены для разграничения CDK9-специфических соединений от других соединений, обладающих существенной ингибирующей эффективностью также по отношению к другим CDK, то есть к некоторым или всем CDK 2, 4, 5 и 6. Это разделение является важным для избегания побочных (цитостатических/цитотоксических) эффектов, которые могут возникать при ингибиции CDK 2, 4, 5 и 6, важных для осуществления клеточного цикла.

Кроме того, эти данные использовали для оценки зависимости активности от структуры (SAR), способствующей созданию новых и улучшению структур/соединений в отношении эффективности и селективности.

1. Тестируемые соединения.

Соединения использовали в виде 1×10^{-2} М маточных растворов в 100% ДМСО, 100 мкл каждый в колонке 2 трех V-образных микротитровальных планшет на 96 лунок (далее, указанные планшеты обозначают как "шаблонные планшеты").

После этого, 1×10^{-2} М маточных растворов в колонке 2 шаблонных планшет подвергали серийному, полулогарифмическому разведению, используя 100% ДМСО в качестве растворителя, получая 10 различных концентраций, конечная точка разведения составляла 3×10^{-7} М/100% ДМСО в колонке 12. Колонки 1 и 7 заполняли 100% ДМСО в качестве контролей. После этого из 2×5 мкл каждой лунки серии разведенных копи-планшетов отбирали аликовты в 2 идентичных наборах "планшет с разведенными соединениями", используя 96-канальную пипетку.

В день исследования ингибиции киназы в каждую лунку набора планшет с разведенными соединениями добавляли 45 мкл H₂O. Для минимизации осаждения H₂O добавляли в планшеты только за несколько минут до переноса растворов соединений в исследуемые планшеты. Планшеты тщательно встряхивали, получая "планшеты с разведенными соединениями/10% ДМСО" с концентрацией от 1×10^{-3} М/10% ДМСО до 3×10^{-8} М/10% ДМСО в полулогарифмических стадиях. Эти планшеты использовали для переноса 5 мкл раствора соединения "в планшетах для исследования". Планшеты с разведенными соединениями отбрасывали в конце рабочего дня. Для исследований (см. ниже) 5 мкл раствора из каждой лунки планшетов с разведенными соединениями переносили в планшеты для исследования. Конечный объем исследования составлял 50 мкл. Все соединения тестировали в 10 конечных концентрациях для исследований в интервале от 1×10^{-4} М до 3×10^{-9} М. Конечная концентрация ДМСО в реакционных смесях составляла 1% во всех случаях.

2. Рекомбинантные протеинкиназы.

Для определения профилей ингибиции использовали следующие 5 протеинкиназ: CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CDK5/p35NCK, CDK6/CycD1 и CDK9/CycT. Указанные протеинкиназы экспрессировали в Sf9 клетках насекомых в виде рекомбинантных GST-слиптов белков человека или His-меченых белков с помощью бакуловирусной экспрессионной системы. Киназы очищали путем аффинной хроматографии, используя либо GSH-агарозу (Sigma), либо Ni-NTN-агарозу (Qiagen). Чистоту каждой киназы определяли путем окрашивания SDS-PAGE/серебро и идентичность каждой киназы подтверждали путем вестерн-блоттинга с антителами, специфичными к киназе, или путем масс-спектроскопии.

3. Исследование протеинкиназы.

Все исследования киназы осуществляли в 96-луночных FlashPlatesTM от Perkin Elmer/NEN (Boston, MA, USA) в реакционном объеме 50 мкл. Реакционную смесь пипетировали в четыре стадии в следующем порядке:

20 мкл буфера для исследования (стандартный буфер),

5 мкл раствора АТР (в H₂O),

5 мкл тестируемого соединения (в 10% ДМСО),

10 мкл субстрата/10 мкл раствора фермента (предварительно смешанные).

Проба для всех ферментов содержала 60 мМ HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 мМ MgCl₂, 3 мМ MnCl₂, 3 мКМ ортрованадата Na, 1,2 мМ DTT, 50 мкг/мл PEG20000, 1 мКМ [γ -³³P]-АТР (прибл. 5×1005 имп./мин на 1 лунку).

Использовали следующие количества фермента и субстрата на 1 лунку:

№	Киназа	Киназа № партии	Субстрат	Субстрат	
				нг/50 мкл	нг/50 мкл
1	CDK2/CycA	SP005	100	Гистон H1	250
2	CDK4/CycD1	SP005	50	Rb-CTF (партия 009)	500
3.	CDK5/p35NCK	SP001	50	Rb-CTF (партия 009)	1000
3	CDK6/CycD1	SP003	400	Rb-CTF (партия 009)	500
4	CDK9/CycT	003	100	Rb-CTF (партия 009)	1000

Реакционные смеси инкубировали при 30°C в течение 80 мин. Реакцию останавливали с помощью 50 мкл 2% (об./об.) H₃PO₄, планшеты отсасывали и два раза промывали с помощью 200 мкл H₂O или 200 мкл 0,9% (мас./об.) NaCl. Инкорпорацию ³³P определяли с помощью сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (Microbeta, Wallac).

Все исследования осуществляли с роботизированной системой BeckmanCoulter/Sagian.

4. Оценка первичных данных.

Определяли среднее значение импульсов в колонке 1 (n=8) каждого исследуемого планшета в виде "низкого контроля". Это значение отображает неспецифическое связывание радиоактивности в планшете при отсутствии протеинкиназы, но в присутствии субстрата. Среднее значение импульсов в колонке 7 каждого исследуемого планшета (n=8) рассматривали как "высокий контроль", то есть полная активность в присутствии любого ингибитора. Различие между высоким и низким контролем рассматривали как 100% активность. В качестве компонента оценки данных значение низкого контроля из конкретной лунки вычитали из значения высокого контроля, а также из всех 80 "значений соединения" соответствующего планшета. Рассчитывали остаточную активность (в %) для каждой лунки согласно следующей формуле:

$$\text{ост. активность (\%)} = 100 \times [(\text{имп./мин соединения-низкий контроль}) / (\text{высокий контроль-низкий контроль})].$$

Рассчитывали остаточные активности для каждой концентрации и IC50 значения для соединений с помощью Quattro Workflow V2.0.1.3 (Quattro Research GmbH, Мюнхен, Германия; www.quattro-research.com). Использовали модель "Сигмовидного ответа (переменная крутизна)" с параметрами "верхушку", зафиксированной на 100% и "дна" при 0%. При тестировании IC50 значения соединений 1А-30А все находились в диапазоне от 1 нМ до 10 мКМ.

Результаты.

В табл. 3 представлены биологические данные для примеров 1-157.

Таблица 3

Соединение	Эффективность	CDK9-IC ₅₀	CDK9-0,1 М
1	0,99	10	
2	0,28	0,018	26
3	0,77	0,039	45
4	1,39		75
5	0,22	0,019	
6	1,02	0,173	
7	0,83		59
8	0,64		41
9	0,71		48
10	1,17		96
11	1,17		106
12	1,31		63
13	1,33		48
14	1		58
15	0,43		27
16	0,71		28
17	0,79		84
18	0,25		17
19	0,99		29
20	1,06		108
21	1,3		109
22	1,02		107
23	1,14		61
24	0,23		17
25	0,13		10
26	0,49		21
27	0,21		12
28	0,95		108
29	1,07		84
30	0,52		33
31	0,51		30
32	0,15		10
33	0,4		19
34	0,15		12
35	1,13		106
36	1,1		88
37	1,09		81
38	0,16		9
39	0,87		42
40	1,17		56
41	0,98		45
42			
43			
44			
45	0,97		38

46	0,87		34
47			
48			
49			
50			
51	1,08	1,25	
52	1,06	0,116	
53	1,01	1,08	
54	1,08		111
55	1,01		56
56	1,12		83
57	1,06		100
58	0,98		102
59	1		112
60	1,1		116
61	0,95		86
62	0,92		27
63	1,21		70
64	0,94		21
65	0,4		17
66	1,09		26
67	0,96		23
68	1,02		23
69	0,55		17
70	1,08		104
71	1		74
72	1,12		58
73	1,19		92
74	0,97		61
75	0,44		48
76	0,95		88
77	1,17		92
78	0,52		36
79	0,25		23
80	0,39		28
81	0,86		55
82	0,07	0,015	26
83	0,19	0,029	21
84	0,99		46
85	0,97		37
86	0,21		10
87	0,98		83
88	0,3		14
89	0,11	0,005	3
90	0,72		31
91	0,85		22
92	0,92		44

93	0,04		12
94	0,99		28
95	1,25		15
96	1,18		12
97	1,11		18
98	0,22		24
99	0,37		23
100	1,4		55
101	1,22		60
102	0,44		20
103	1,05		52
104	0,74		107
105	1,19		92
106	0,95		38
107	0,79		33
108	0,91		79
109	0,64		32
110	0,37		22
111	0,9		49
112	0,48		26
113	0,12		15
114	0,07		15
115	1,01		95
116	0,07		20
117	0,25		22
118			
119	0,14		6
120	0,14		11
121	0,82		92
122	0,28		13
123	0,89		71
124	0,13		10
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138	1,2		82
139	0,96		80
140	1,24		93
141	1,09		57
142			
143			
144	1,17		52
145	0,73		66
146	0,96		84
147	0,9		58
148	0,93		59
149	1,01		127
150	0,91		32
151	1,06		31
152	1,01		83
153			
154	0,84		18
155	0,49		25
156			
157			

Общие сокращения:

Ac - ацетат,

AcN - ацетонитрил,

Вос - трет-бутилоксикарбонил,

CAIBE - изобутил хлороформиат,

Cbz - бензилоксикарбонил,

ДХМ - дихлорметан,

DIPEA - дизопропилэтиламин,

ДМФА - диметилформамид,

ESMS - электронно-распылительный масс-спектр,

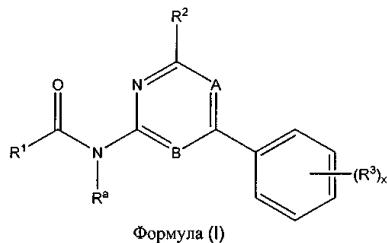
HATU - 2-(1Н-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил-уроний-гексафтор-фосфат,

HBTU - О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-уроний-гексафтор-фосфат,

НОВт - 1-гидроксибензотриазол,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 NEt₃ - триэтиламин,
 NMM - N-метилморфолин,
rt - время удерживания,
 Ph - фенил,
 PPh₃ - трифенилфосфин,
 ТГФ - тетрагидрофуран,
 ТФУ - трифторуксусная кислота,
 ТСХ - тонкослойная хроматография.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, включая все его таутомеры и стереоизомеры,

где А представляет собой N и В представляет собой CH;

R^a представляет собой H или метил;

R¹ выбран из группы, включающей C₁₋₈алкил, -NR⁶R⁷, R²⁰, -C₁₋₆алкил-R²⁰, -NR¹⁰-(C₁₋₆алкил)-NR⁶R⁷, -NR¹⁰-(C₁₋₆алкил)-C(O)OR⁴, -NR¹⁰R²⁰, C₁₋₆алкил-OR²⁰, C₁₋₆алкил-SR²⁰, (C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкил)-R²⁰, C(O)R²⁰;

где алкильные остатки могут быть неразветвленными или разветвленными и могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из NR⁶R⁷ или азотсодержащего гетероциклического кольца;

R⁴ представляет собой H;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил;

R¹⁰ представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R²⁰ выбран из

арила, который выбран из фенила или нафтила;

гетероарила, который выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пирамидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

карбоциклила, который представляет собой C₃₋₈циклоалкильную группу;

гетероциклила, который выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридазинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила,

любой из которых может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, R²¹, -C₁₋₄алкил-R²¹, C₁₋₄алкил-OR²¹, OR²², -SO₂R²², -C(O)OR²², -C₁₋₄алкил-O-R²², NR¹¹C(O)OR²², NR¹¹C(O)R²², -C(O)-NR¹¹R¹², -NH-SO₂R¹⁵, NR¹¹R¹², нитро, галогена, и где R²⁰ дополнительно может быть замещен оксо;

R²¹ выбран из арила, который представляет собой фенил, гетероарила, который представляет собой пиридин или тетразол, гетероциклила, который представляет собой пиперазин, каждый из которых может быть замещен метилом, метокси или галогеном;

R²² представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой заместитель, выбранный из H или C₁₋₄алкила;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² представляет собой H;

каждый R³ независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆алкокси-, -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, -O-C₁₋₄алкилфенил, галоген;

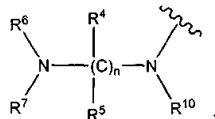
х представляет собой число независимо выбранных R³ заместителей на фенильном кольце, которое равно 1 или 2.

2. Соединение по п.1, в котором

А представляет собой N и В представляет собой CH;

R¹ выбран из группы, включающей C₁₋₈алкил, арил, гетероарил, C₃₋₈карбоциклил, гетероциклил, -C₁₋₆алкиларил, -C₁₋₆алкилгетероарил, -C₁₋₆алкилкарбоциклил, -C₁₋₆алкилгетероциклил, -C₁₋₆алкил-

C(O)OH, -NR¹⁰C₁₋₆алкил-C(O)OH, -NR¹⁰-арил, -NR¹⁰-гетероарил, NR¹⁰-карбоциклик, -NR¹⁰-гетероциклик, и группу



где любой из вышеуказанного арила выбран из фенила и нафтила;

любой из вышеуказанного гетероарила выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

любой из вышеуказанного гетероциклила выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила;

любой из вышеуказанного арила и гетероарила необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, включающей C₁₋₆алкил, фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном) C₁₋₆алкокси-, -O-фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -O-C₁₋₄алкилфенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -C(O)OH, -NH-SO₂R¹⁵, нитро и галоген;

где любой из вышеуказанного карбоциклила и гетероциклила необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, включающей C₁₋₆алкил, фенил (необязательно замещенный метилом, метокси, галогеном), -C₁₋₄алкилфенил (где фенил необязательно замещен метилом, метокси, галогеном), C₁₋₆алкокси-, -SO₂C₁₋₆алкил, -C(O)C₁₋₆алкил, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкил, галоген и оксо;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой заместитель, выбранный из группы, включающей C₁₋₆алкокси-, -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил, -O-C₁₋₄алкилфенил, галоген;

R⁴ представляет собой H;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, выбраны из группы, включающей H, C₁₋₆алкил;

R¹⁰ представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой заместитель, выбранный из H или C₁₋₄алкила;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил;

х представляет собой число независимо выбранных R³ заместителей на фенильном кольце, которое выбрано из 1 или 2; и

н равно 2.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором независимо или в любой комбинации

R^a представляет собой водород;

В представляет собой CH;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой галоген, C₁₋₆алкокси, -O-C₁₋₄алкилфенил (например, -O-бензил) или -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил;

х равен 1 или 2.

4. Соединение по п.3, в котором независимо или в любой комбинации R³ представляет собой галоген, метокси, этокси, изопропилокси, бензилокси или -OCH₂цикlopропил.

5. Соединение по любому из пп.3 или 4, в котором х равен 1 и R³ представляет собой C₁₋₆алкокси, -O-C₁₋₄алкилфенил или -O-C₁₋₄алкил-C₃₋₈циклоалкил.

6. Соединение по любому из пп.3 или 4, в котором х равен 2 и одна из групп R³ представляет собой метокси, этокси, изопропилокси, бензилокси или (1-цикlopропил)метокси, а другая группа R³ представляет собой галоген.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R¹ представляет собой -C₁-C₆-алкил, -R²⁰, -C(O)R²⁰, -C₁-C₆-алкил-R²⁰, где алкильная группа необязательно замещена -NR⁶R⁷ или азотсодержащим гетероциклическим кольцом, -C₁-C₆-алкил-OR²⁰, -(C₁-C₆-алкил)-O-(C₁-C₆-алкил)-R²⁰, -NR¹⁰R²⁰, -NR⁶R⁷, -NR¹⁰-(C₁-C₆-алкил)-NR⁶R⁷ или -NR¹⁰-(C₁-C₆-алкил)-C(O)OH, где R⁶, R⁷, R¹⁰ и R²⁰ имеют значения, указанные в п.1.

8. Соединение по п.7, в котором R¹ представляет собой R²⁰ или NR¹⁰R²⁰ и R²⁰ представляет собой замещенную или незамещенную карбоциклическую, гетероциклическую, арильную или гетероарильную группу,

где арил выбран из фенила и нафтила;

гетероарил выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

карбоциклик представляет собой C₃₋₈циклоалкильную группу и

гетероциклик выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила.

9. Соединение по п.7, в котором R^1 представляет собой замещенную C_{3-8} циклоалкильную группу, в которой заместитель находится на том же атоме, который связывает C_{3-8} циклоалкильную группу с остальной молекулой.

10. Соединение по п.7, в котором R^1 представляет собой $C(O)R^{20}$ и R^{20} представляет собой арильную или гетероарильную группу, которая может быть не замещена или замещена, как определено в п.1, или гетероциклическую группу,

где арил выбран из фенила и нафтила;

гетероарил выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

гетероциклик выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридазинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила.

11. Соединение по п.10, в котором R^{20} представляет собой фенил или 6-членную гетероциклическую группу.

12. Соединение по п.7, в котором R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкил- R^{20} и R^{20} представляет собой арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, любая из которых необязательно может быть замещена, как указано в п.1,

где арил выбран из фенила и нафтила;

гетероарил выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

гетероциклик выбран из пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиридазинила, пиперазинила, тетрагидропирианила, тетрагидротиопирианила.

13. Соединение по п.7, в котором R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкил- OR^{20} или $-(C_1-C_6$ -алкил)- $O-(C_1-C_6$ -алкил)- R^{20} и R^{20} представляет собой арильную или гетероарильную группу,

где арил выбран из фенила и нафтила;

гетероарил выбран из пиридила, оксазолила, имидазолил[1,2-а]пиридила, пиразоло[1,5-а]пиrimидинила, хинолинила, пиразолила, тиенила, имидазолила, тетразолила, пиrimидинила, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[б]пиридина;

где указанная арильная или гетероарильная группа необязательно может быть замещена, как определено в п.1.

14. Соединение по любому из пп.1-8 или 10-12, в котором R^{20} представляет собой пиперидинильное, пирролидинильное, тетрагидропирианильное или тетрагидротиопирианильное кольцо.

15. Соединение по п.14, в котором гетероциклическое кольцо R^{20} не замещено или замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-4}$ алкила, галогена и $-C_{1-4}$ алкил- R^{21} .

16. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R^{20} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая не замещена или замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, оксо, $-NH_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, $-C(O)NH_2$, необязательно замещенной фенильной или пиридинильной группы.

17. Соединение по любому из пп.1-8 или 10-13, в котором R^{20} представляет собой нафтил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NH-SO_2-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-NHR^{12}$, где R^{12} имеет значения, указанные выше, нитро и галогена.

18. Соединение по любому из пп.1-8, 10, 12 или 13, в котором R^{20} представляет собой моноциклическую 5- или 6-членную гетероарильную кольцевую систему.

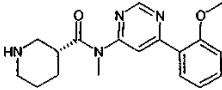
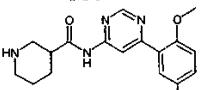
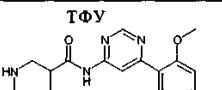
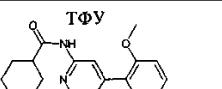
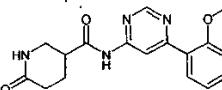
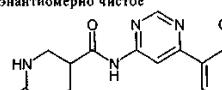
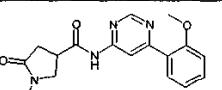
19. Соединение по любому из пп.1-8, 10, 12 или 13, в котором R^{20} представляет собой бициклическую гетероарильную группу, содержащую фенил, сопряженный с ненасыщенным гетероциклическим кольцом, или гетероарильный остаток, сопряженный с ненасыщенным кольцом, необязательно содержащим один или несколько дополнительных гетероатомов.

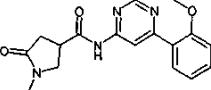
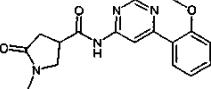
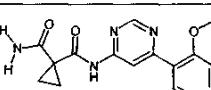
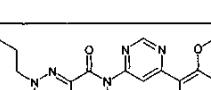
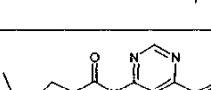
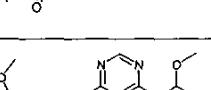
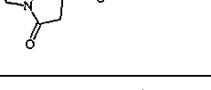
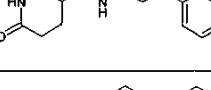
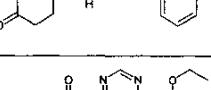
20. Соединение по п.18 или 19, в котором R^{20} не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, $-(C_1-C_4$ -алкил)- $O-R^{21}$ или R^{21} , где R^{21} представляет собой незамещенный фенил.

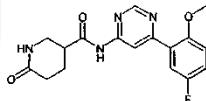
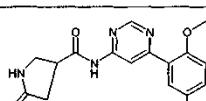
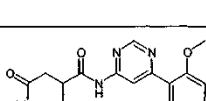
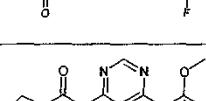
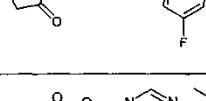
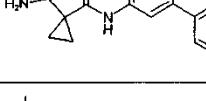
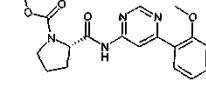
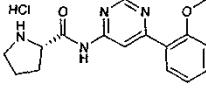
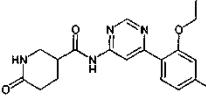
21. Соединение по любому из пп.1-7, в котором R^1 представляет собой $-NR^6R^7$ или $-NR^{10}-(C_1-C_6$ -алкил)- NR^6R^7 , где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_4 -алкил.

22. Соединение по любому из пп.1-7, в котором R^1 представляет собой $-NR^{10}R^{20}$ или $-NR^{10}-(C_1-6$ -алкил)- $C(O)OH$ и R^{10} представляет собой водород.

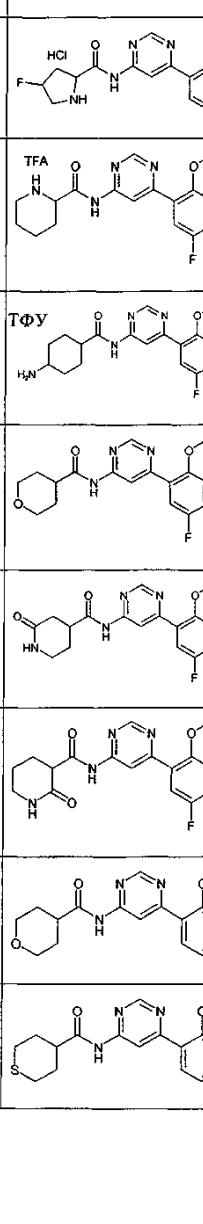
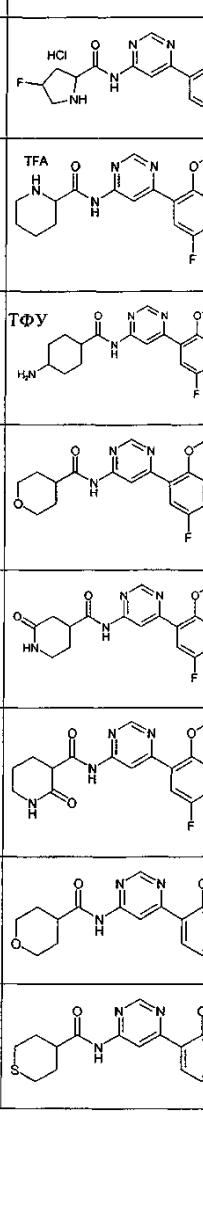
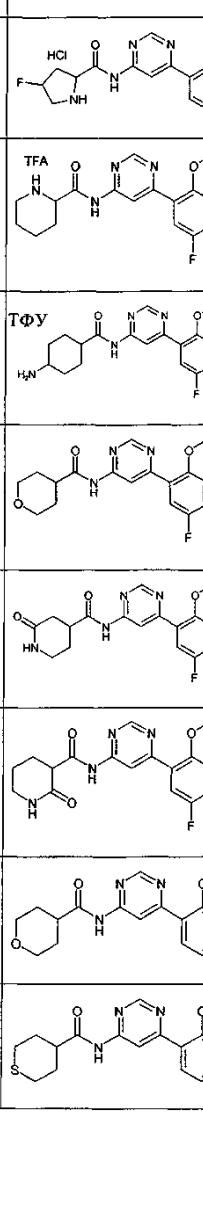
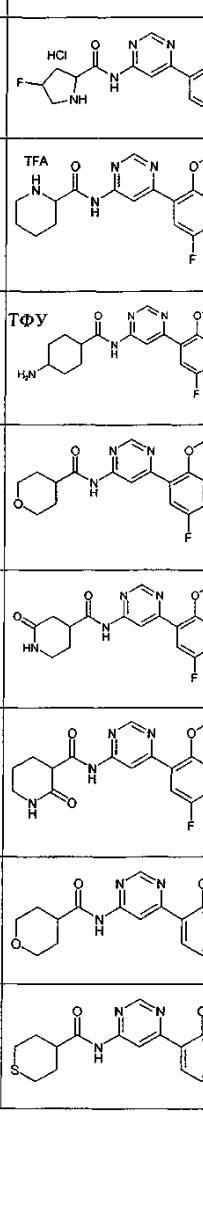
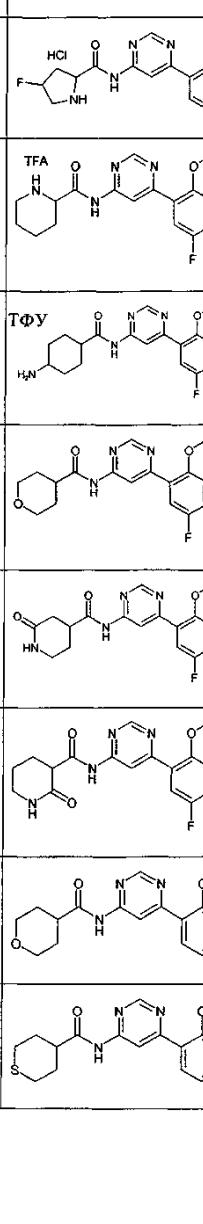
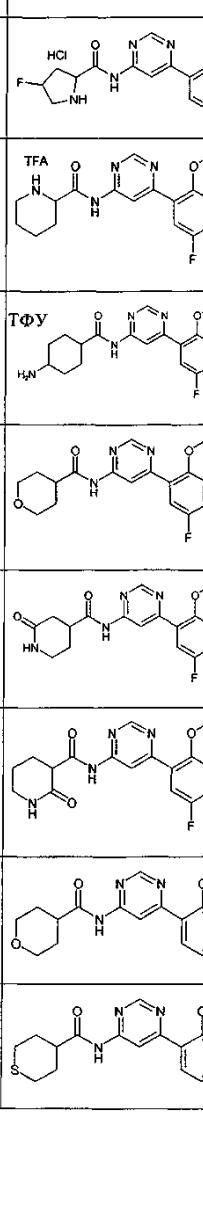
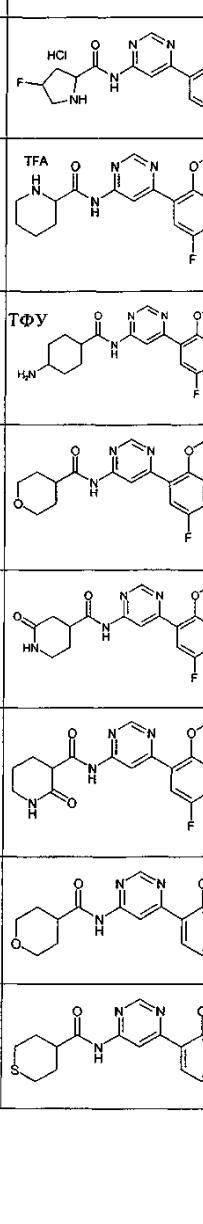
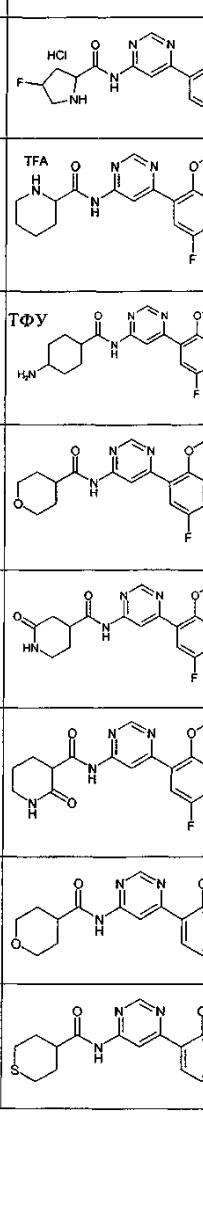
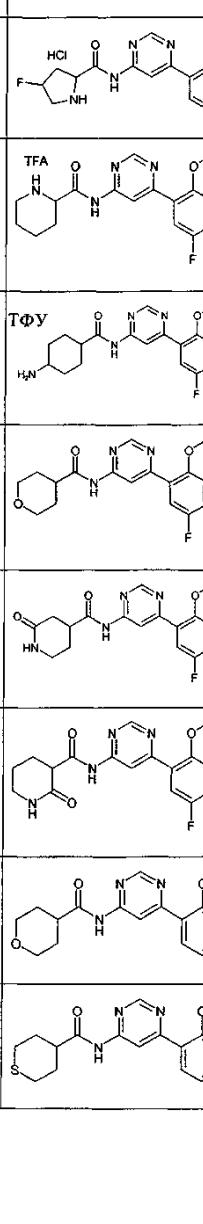
23. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из соединений по примерам 1-156

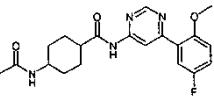
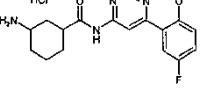
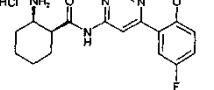
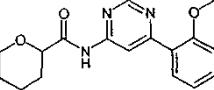
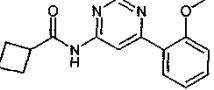
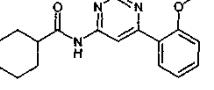
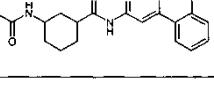
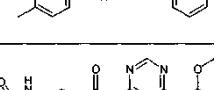
1	
2	
3	
4	
5	энантиомерно чистое 
6	энантиомерно чистое 
7	

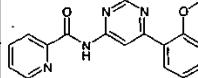
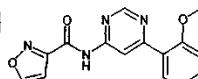
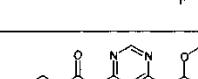
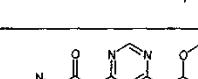
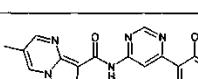
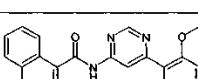
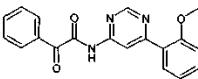
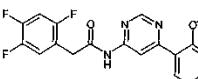
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

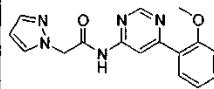
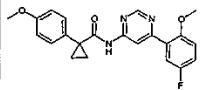
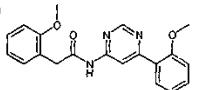
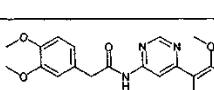
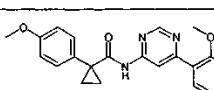
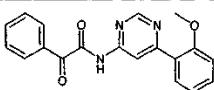
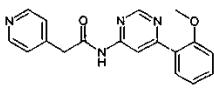
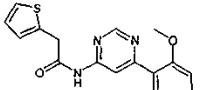
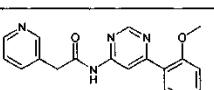
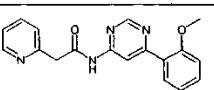
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

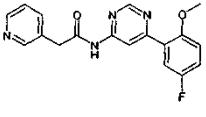
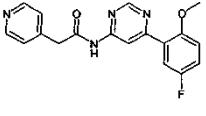
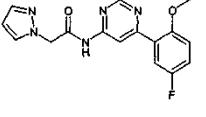
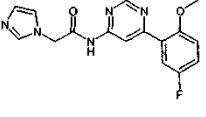
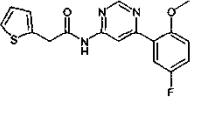
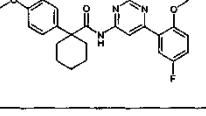
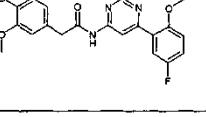
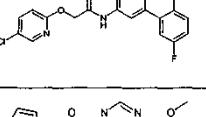
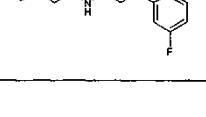
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

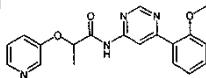
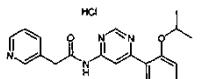
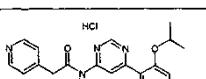
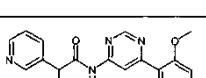
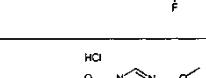
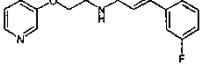
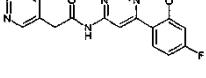
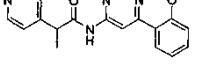
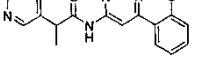
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

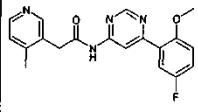
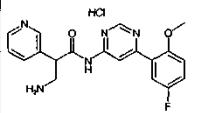
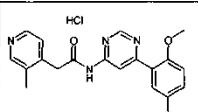
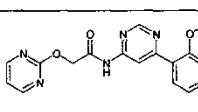
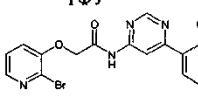
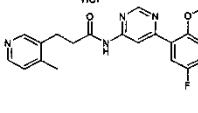
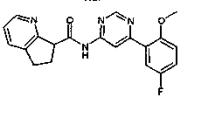
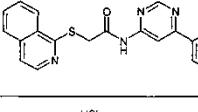
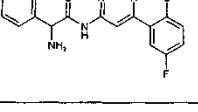
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

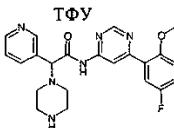
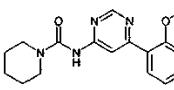
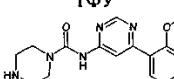
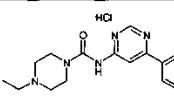
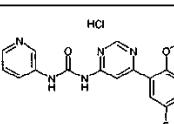
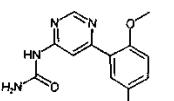
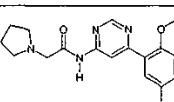
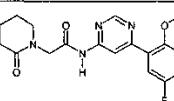
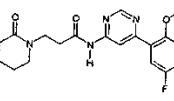
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

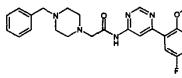
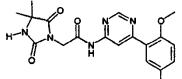
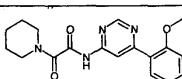
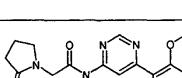
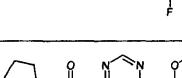
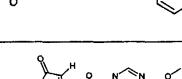
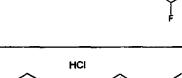
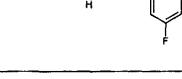
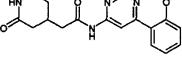
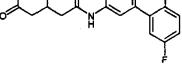
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

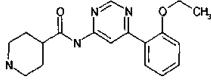
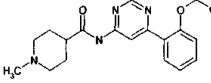
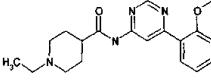
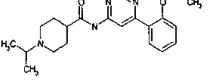
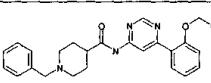
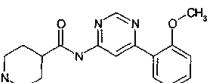
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

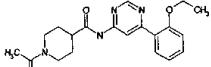
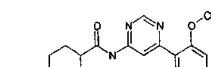
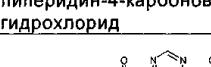
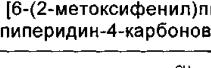
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

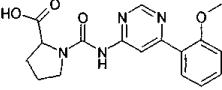
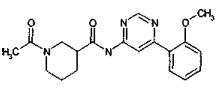
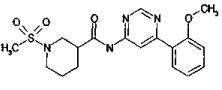
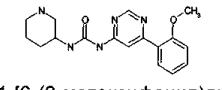
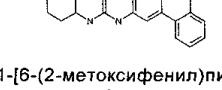
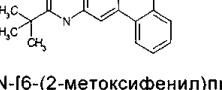
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

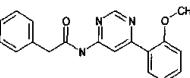
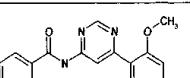
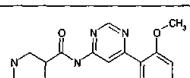
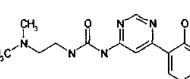
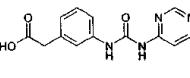
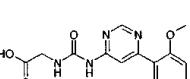
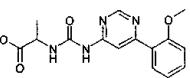
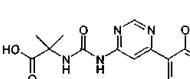
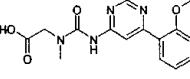
или соединений по примерам 1A-21A и 23A-34A

1A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
2A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
3A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd 1-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
4A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd 1-изопропилпиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
5A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd 1-бензилпиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
6A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>

7A	<p>[6-(2-изопропоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
8A	<p>[6-(2-циклогропилметоксифенил)-пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
9A	<p>[6-(2-бензилоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
10A	<p>[6-(4-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
11A	<p>[6-(5-фтор-2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
12A	<p>[6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амид пиперидин-4-карбоновой кислоты</p>

13A	 <p>[6-(2-этоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты</p>
14A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd пиперидин-4-карбоновой кислоты гидрохлорид</p>
15A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd пиперидин-4-карбоновой кислоты мезилат</p>
16A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd пиперидин-3-карбоновой кислоты</p>
17A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd (S)-пиперидин-3-карбоновой кислоты</p>
18A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-ил]амиd (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты</p>

19A	 <p>1-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]цикlopентанкарбоновая кислота</p>
20A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]амид 1-ацетилпиперидин-3-карбоновой кислоты</p>
21A	 <p>[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]амид 1-метансульфонилпиперидин-3-карбоновой кислоты</p>
23A	 <p>1-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]-3-пиперидин-3-ил-мочевина гидрохлорид</p>
24A	 <p>1-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]-3-пиперидин-4-ил-мочевина гидрохлорид</p>
25A	 <p>N-[6-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]-2,2-диметилпропионамид</p>

26A		N-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]-2-фенилацетамид
27A		N-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]-бензамид
28A		[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]амид 6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты
29A		1-(2-диметиламиноэтил)-3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]мочевина
30A		(3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]-уреидо)фенилуксусная кислота
31A		(3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]уреидо)уксусная кислота
32A		2-(3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]уреидо)пропионовая кислота
33A		2-(3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]уреидо)-2-метилпропионовая кислота
34A		{3-[6-(2-метоксифенил)пирамидин-4-ил]-1-метилуреидо}уксусная кислота.

24. Применение соединения по любому из пп.1-23 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предотвращения заболеваний и состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ.

25. Способ лечения или предотвращения заболеваний и состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-23.

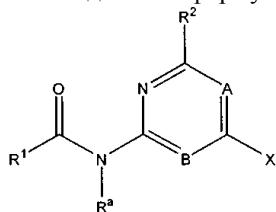
26. Применение соединения по любому из пп.1-23 для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, опосредованных активностью циклинзависимых киназ, выбранных из боли, воспалительных нарушений, пролиферативных заболеваний, иммунологических заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

27. Применение по п.26, где заболевание или состояние, опосредованное активностью циклинзависимых киназ, выбрано из боли, воспалительных нарушений, пролиферативных заболеваний, иммунологических заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

28. Способ по п.25, где заболевание или состояние, опосредованное активностью циклинзависимых киназ, выбрано из боли, воспалительных нарушений, пролиферативных заболеваний, иммунологических заболеваний, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

29. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении циклинзависимых киназ, которая содержит соединение по любому из пп.1-23 в качестве активного компонента вместе с фармацевтически активным наполнителем или разбавителем.

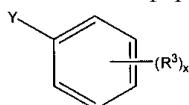
30. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает взаимодействие соединения формулы А



Формула А

где А, В, R¹, R^a и R² имеют значения, указанные для общей формулы (I), и X представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания,

или его защищенного производного с соединением формулы В

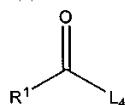


Формула В

где R³ и x имеют значения, указанные для общей формулы (I), и Y представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания, или его защищенным производным;

где X и Y представляют собой подходящие заместители для реакции перекрестного сочетания и выбраны для взаимодействия друг с другом.

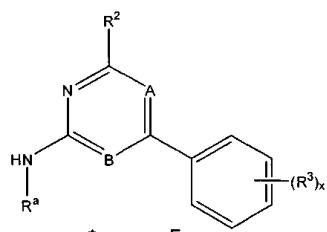
31. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает взаимодействие соединения формулы Е



Формула Е

или его защищенного производного, где R¹ имеет значения, указанные для общей формулы (I), и L₄ представляет собой подходящую уходящую группу;

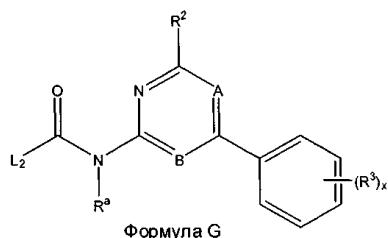
с соединением формулы F



Формула F

где R^a, R², R³, x, A и B имеют значения, указанные для общей формулы (I), или его защищенным производным.

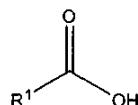
32. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает приготовление соединения формулы (I), где R^1 представляет собой остаток, который связан с основным карбонилом формулы (I) через атом азота, с помощью способа, включающего взаимодействие соответствующего амина или его защищенного производного, с соединением формулы G



где R^a , R^2 , R^3 , x , A и B имеют значения, указанные для общей формулы (I), и L_2 представляет собой подходящую уходящую группу,

или его защищенным производным.

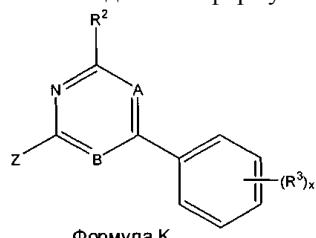
33. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает взаимодействие соединения формулы F, указанного в п.31, или его защищенного производного, с соединением формулы J



Формула J

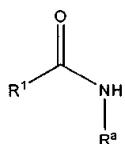
где R^1 имеет значения, указанные для общей формулы (I),
в присутствии подходящего связующего агента.

34. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает взаимодействие соединения формулы K



где R^2 , R^3 , x , A и B имеют значения, указанные для общей формулы (I), и Z представляет собой подходящий заместитель для реакции перекрестного сочетания;

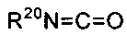
с соединением формулы L



Формула L

где R^1 и R^a имеют значения, указанные для общей формулы (I),
в подходящих условиях для реакции сочетания.

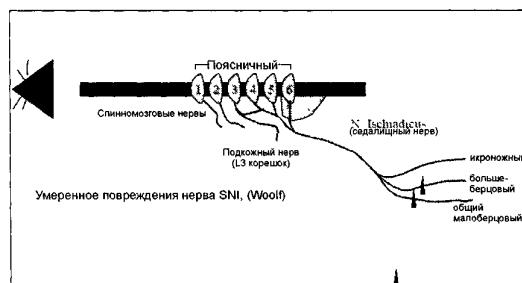
35. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-23 или его защищенного производного, который включает приготовление соединения формулы (I), где R^1 представляет собой $-NHR^{20}$ или $-NH-(C_{1-6}\text{алкил})-R^{20}$, путем взаимодействия соединения формулы F, указанного в п.31, с соединением формулы



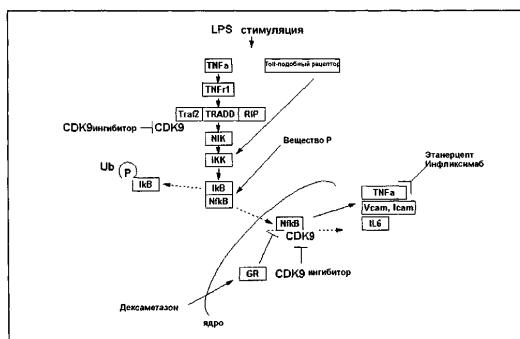
или



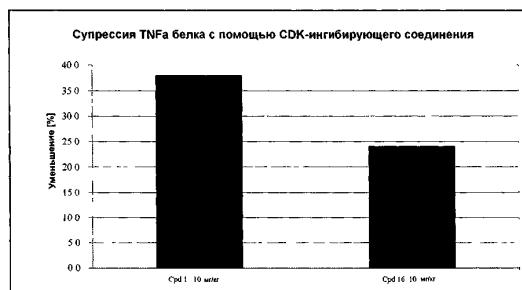
где R^{20} имеет значения, указанные для общей формулы (I).



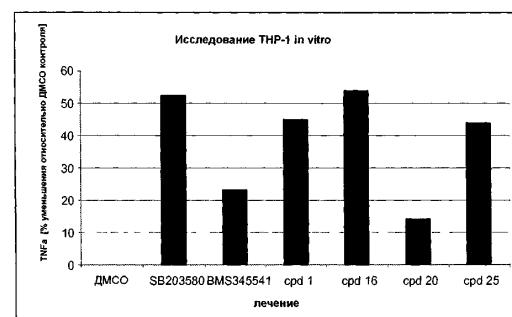
Фиг. 1



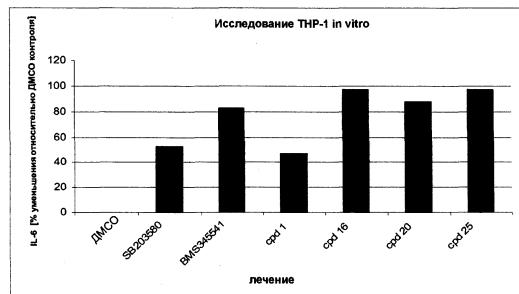
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В

