

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 019951

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2014.07.30
- (21) Номер заявки
200901144
- (22) Дата подачи заявки
2008.03.03

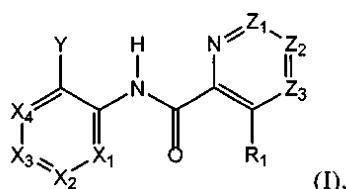
- (51) Int. Cl. **C07D 213/78 (2006.01)**
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ Р1М И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

- (31) **60/892,444; 61/023,777**
(32) **2007.03.01; 2008.01.25**
(33) **US**
(43) **2010.04.30**
(86) **PCT/US2008/055724**
(87) **WO 2008/106692 2008.09.04**
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)
(72) Изобретатель:
**Бёргер Маттью, Линдвалл
Мика, Хан Вусок, Лань Цзян,
Нишигучи Джизель, Шафер Синтия,
Белламасина Корнелия, Ху Кей,
Аталлах Гордана, Макбрайд
Кристофер, Антониос-Маккри
Уильям Джр., Заворотинская
Татьяна, Вальтер Аннетте, Гарсия
Пабло (US)**

- (74) Представитель:
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)
(56) **US-A1-2002010185**
WO-A-2004069803
WO-A-0155115
WO-A-03092686
WO-A-2006053227
DATABASE WPI, Derwent Publications Ltd.,
London, GB; AN 2005-346843, XP002484243 & WO
2005/042488 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL
[JP]; OI SATORU [JP]; MAEZAKI HIRONOBU
[JP]; SUZ) 12 May 2005 (2005-05-12),
see RN=851583-63-6, 851585-17-6, 851585-90-5,
851585-92-7, 851585-95-0, 851585-93-8,
851585-96-1, 851585-94-9, abstract
EP-A-0684241
VANDROMME ET AL.: "BENEFICIAL
EFFECT OF MUKAIYAMA REAGENT
ON MACROBISLACTAMIZATION REACTIONS",
SYNLETT, no. 20, 2006, pages 3423-3426,
XP002484242, compounds 7, 8
WO-A-2007042806
WO-A-2007072999

- (57) Изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их стереоизомерам или их фармацевтически приемлемым солям



где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо выбраны из CR_2 и N ; при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 обозначают N ; Y обозначает замещенную аминогруппу или замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из CR_2 и N ; при условии, что не более чем один из Z_1 , Z_2 и Z_3 может обозначать N ; R_1 и R_2 имеют значения, указанные в описании; фармацевтическим композициям для лечения рака, содержащим указанные соединения, способу ингибиования активности киназы, связанной с онкогенезом у человека или животного, и к применению новых соединений по отдельности или в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством для профилактики или лечения рака.

B1

019951

019951

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, их стереоизомерам и их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, содержащим новые соединения в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, и к применению новых соединений по отдельности или в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством для профилактики или лечения рака.

Уровень техники

Инфицирование ретровирусом Мэлони и интеграция генома в геном клетки-хозяина приводит к развитию лимфом у мышей. Провирусная интеграция киназы Мэлони (киназа PIM) идентифицирована как один из частыхprotoонкогенов, способный транскрипционно активироваться этим явлением ретровирусной интеграции (Cuypers H.T. et al., "Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in distinct chromosomal region", Cell 37(1):141-50 (1984); Selten G. et al., "Proviral activation of the putative oncogene PIM-1 in MuLV induced T-cell lymphomas", EMBO J. 4(7):1793-8 (1985)), и тем самым установлена корреляция между сверхэкспрессированием этой киназы и ее онкогенным потенциалом. Анализ гомологии последовательностей показал, что существуют 3 сильно гомологичные киназы PIM (PIM1, 2 и 3), PIM1 является protoонкогеном, впервые идентифицированным с помощью ретровирусной интеграции. Кроме того, у трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих PIM1 или PIM2, обнаруживается повышенная частота Т-клеточных лимфом (Breuer M. et al., "Very high frequency of lymphoma induction by chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice", Nature 340(6228):61-3 (1989)), а сверхэкспрессирование в сочетании с с-мус связывают с частотой В-клеточных лимфом (Verbeek S. et al., "Mice bearing the E mu-mus and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally", Mol Cell Biol, 11(2):1176-9 (1991)). Таким образом, эти модели на животных приводят к сильной корреляции между сверхэкспрессированием PIM и онкогенезом при гематопоэтических злокачественных новообразованиях. В дополнение к данным для этих моделей на животных сверхэкспрессирование PIM обнаружено для многих других новообразований человека. Сверхэкспрессирование PIM1, 2 и 3 часто наблюдается для многих гематопоэтических злокачественных новообразований (Amson R. et al., "The human protooncogene product p33^{rim} is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias", PNAS USA 86(22):8857-61 (1989); Cohen A.M. et al., "Increased expression of the hPIM-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma", Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004), Huttmann A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status", Leukemia 20:1774-1782 (2006)) и при раке предстательной железы (Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer", Nature 412(6849):822-6 (2001); Cibull T.L. et al., "Overexpression of PIM-1 during progression of prostatic adenocarcinoma", J. Clin Pathol 59(3):285-8 (2006)), а сверхэкспрессирование PIM3 часто наблюдается при гепатоцеллюлярной карциноме (Fujii C. et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase PIM-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines", Int J. Cancer 114:209-218 (2005)) и раке поджелудочной железы (Li Y.Y. et al., "PIM-3, proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines", Cancer Res 66(13):6741-7 (2006)).

PIM1, 2 и 3 являются серин/треонинкиназами, нормально функционирующими при жизнедеятельности и пролиферации гематопоэтических клеток в ответ на факторы роста и цитокины. Сигналы цитокинов по пути Jak/Stat приводят к активации транскрипции генов PIM и синтезу белков. Для обеспечения активности киназы PIM не требуются дополнительные посттрансляционные модификации. Таким образом, передача сигналов в прямом направлении в первую очередь контролируется на уровне транскрипции/трансляции и метаболизма белков. Субстраты киназ PIM включают регуляторы апоптоза, такие как Bcl-2, представитель семейства BAD (Aho T. et al., "PIM-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser 112 gatekeeper site", FEBS Letters 571:43-49 (2004)), регуляторы клеточного цикла, такие как p21^{WAF1/CIP1} (Wang Z. et al., "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by PIM-1 kinase", Biochim Biophys Acta 1593:45- 55 (2002)), CDC25A (1999), C-TAK (Bachmann M. et al., "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase PIM-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for PIM-1 at the G2/M cell cycle checkpoint", J. Biol Chem 179:48319-48328 (2004)) и NuMA (Bhattacharya N. et al., "PIM-1 associates with protein complexes necessary for mitosis", Chromosoma 111(2):80-95 (2002)) и регулятор синтеза белка 4EBP1 (Hammerman P.S. et al., "PIM and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival", Blood 105(11):4477-83 (2005)). Влияние киназ PIM на эти регуляторы согласуется с ролью в защите от апоптоза и стимулировании пролиферации и роста клеток. Поэтому предполагается, что сверхэкспрессирование киназ PIM при раке играет роль при стимулировании выживаемости и пролиферации раковых клеток и поэтому их ингибирование должно представлять собой эффективный путь лечения раковых заболеваний, при которых они сверхэкспрессируются. В действительности, в нескольких публикациях отмечают, что нарушение экспрессирования киназ PIM с помощью siRNK приводит к ингибированию пролиферации и гибели клеток (Dai J.M. et al., "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase PIM-2 inhibited proliferation of DU-145 cells", Acta Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005);

Fujii et al. 2005; Li et al. 2006). Кроме того, полагают, что мутационная активация некоторых хорошо известных онкогенов при гематопоэтических злокачественных новообразованиях, по меньшей мере, частично оказывает свои воздействия посредством киназ PIM. Например, направленная понижающая регуляция экспрессирования PIM нарушает жизнедеятельность гематопоэтических клеток, трансформированных с помощью Flt3 и BCR/ABL (Adam et al. 2006). Таким образом, ингибиторы PIM1, 2 и 3 должны быть применимы для лечения этих злокачественных новообразований. В дополнение к потенциальной применимости для лечения рака и миелопролиферативных заболеваний, такой ингибитор должен быть полезен для регулирования распространения иммунных клеток при других патологических состояниях, таких как аутоиммунные заболевания, аллергические реакции и синдромы при отторжении трансплантатов органов. В пользу такого заключения свидетельствуют данные о том, что дифференциация Th1 хелперных Т-клеток с помощью IL-12 и IFN- α приводит к индукции экспрессирования обеих PIM1 и 2 (Aho T. et al., "Expression of human PIM family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation", Immunology 116:82-88 (2005)). Кроме того, экспрессирование киназ PIM подавляется в обоих типах клеток иммуносупрессорными TGF- β (Aho et al. 2005). Эти результаты показывают, что киназы PIM участвуют в раннем процессе дифференциации хелперных Т-клеток, что координирует иммунные ответы при аутоиммунных заболеваниях, аллергических реакциях и отторжении трансплантатов органов.

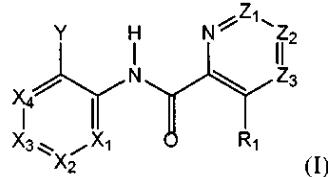
Показано, что в дополнение к киназе PIM непосредственно участвуют в раке и некоторые другие киназы, такие как Flt3, KDR и PKC ϵ . Например, несколько типов активирующих мутаций в Flt3 обнаружены у 20-30% пациентов, страдающих острым миелолейкозом (ОМЛ). Предполагается, что эти активирующие мутации представляют собой наиболее характерные явления для этих пациентов и в настоящее время разные ингибиторы Flt3 испытывают для лечения этих пациентов в клинических исследованиях (последний обзор см. в публикации Tichenbrock L. et al., "Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia", Expert Opin Emerg Drugs 11:153-165 (2006)). KDR является одним из рецепторов VEGF, который играет критически важную роль при ангиогенезе опухолей и является мишенью для клинически проверенного лекарственного средства бевацизумаб (последний обзор см. в публикации Ranieri G. et al., "Vascular endothelial growth factor (VEGF) as target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic", Curr Med Chem 13:1845-1857 (2006)). Кроме того, показано, что сверхэкспрессирование PKC ϵ в клетках NIH3T3 приводит к трансформации клетки *in vitro* и стимулирует образование опухоли *in vivo* (Perletti et al. Oncogene 12:847 (1996); Mischak et al., J. Biol Chem 268:6090 (1993)). Кроме того, у голых мышей сверхэкспрессирование PKC ϵ в линии клеток LNCaP приводит к их трансформации в адроген-зависимые растущие опухоли (Wu et al., Cancer Research 62:2423 (2002)). Кроме того, сверхэкспрессирование PKC ϵ в эпителии трансгенных мышей ускоряет развитие высокозлокачественной и быстро метастазирующей плоскоклеточной карциномы (Jansen et al., Cancer Research 61:808 (2001)). Кроме того, в клинических условиях установлено, что сильное экспрессирование PKC ϵ в опухолях человека связано с низкой выживаемостью в период ремиссии и низкой общей выживаемостью (Pan et al., Cancer Research 65:8366 (2005)). Таким образом, описанные соединения должны быть применимы для лечения рака путем ингибирования этих надежно установленных мишеней противораковых лекарственных средств.

Сохраняется необходимость в соединения, которые подавляют пролиферацию капилляров, подавляют рост опухолей, лечат рак, модулируют остановку клеточного цикла и/или ингибируют такие молекулы, как PIM1, PIM2, PIM3, Flt3, KDR и PKC ϵ , и фармацевтические препараты и лекарственные средства, которые содержат такие соединения. Также необходимы способы введения таких соединений, фармацевтических препаратов и лекарственных средств нуждающимся в них пациентам или субъектам.

Краткое изложение сущности изобретения

Это краткое изложение предназначено для вводного описания понятий в упрощенной форме, которые будут описаны ниже в подробном описании. Это краткое изложение не предназначено для описания главных особенностей заявленного объекта изобретения и не предназначено для использования в качестве средства оценки объема заявленного объекта изобретения.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их стереоизомерам и их фармацевтически приемлемым солям, содержащим улучшающие растворимость фрагменты:



в которой X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо выбраны из CR₂ и N; при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X₁, X₂, X₃ и X₄ обозначают N;

Y обозначает замещенную аминогруппу или замещенный или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

Z₁, Z₂ и Z₃ независимо выбраны из CR₂ и N; при условии, что не более чем один из Z₁, Z₂ и Z₃ может

обозначать N;

R₁ выбран из группы, включающей водород, галоген и -NH₂;

каждый R₂ независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксигруппу, цианогруппу и замещенный или незамещенный C₁-C₁₂-алкил, C₁-C₁₂-алкоксигруппу, аминогруппу, аминокарбонил, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкил, гетероциклоалкил, частично насыщенный C₃-C₈-циклоалкил и C₃-C₈-циклоалкилоксигруппу;

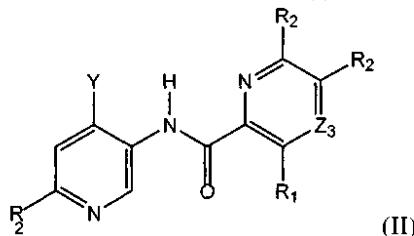
термин "замещенный" относится к группе, в которой атом водорода замещен одним или более одновалентным или двухвалентными радикалами, где эти радикалы выбраны из гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, цианогруппы, оксогруппы, карбоксигруппы, C₁-C₆-алкила, который является незамещенным или замещенным галогеном, гидроксигруппой, аминогруппой, нитрогруппой и/или цианогруппой; C₁-C₁₂-алкилкарбонила и аминокарбонила;

термин "гетероциклоалкил" относится к циклической группе, содержащей 3-8 атомов, из которых 1-4 в кольце являются гетероатомами, выбранными из N, O и S;

термин "гетероарил" относится к 5-10-членной ароматической группе, содержащей в качестве кольцевых атомов 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

термин "замещенный аминокарбонил" относится к группе -C(=O)-NRR', где R обозначает C₁-C₆-алкил и R' обозначает H или C₁-C₆-алкил.

Другие варианты осуществления относятся к новым соединениям формулы (II)



в которой Y обозначает замещенную аминогруппу или замещенный или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

значения Z₃, R₁ и R₂ указаны выше.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где X₁ обозначает N и X₂, X₃ и X₄ обозначают CR₂.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где X₂ обозначает N и X₁, X₃ и X₄ обозначают CR₂.

Следующий предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где X₃ обозначает N и X₁, X₂ и X₄ обозначают CR₂.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где X₄ обозначает N и X₁, X₂ и X₃ обозначают CR₂.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где Y обозначает замещенный или незамещенный пиперидинил или пиперазинил.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где Z₁, Z₂ и Z₃ обозначают CR₂.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где Z₁ обозначает N и Z₂ и Z₃ обозначают CR₂.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где Z₂ обозначает N и Z₁ и Z₃ обозначают CR₂.

Кроме того, одним из вариантов осуществления настоящего изобретения являются новые соединения формулы (I), где Z₃ обозначает N и Z₁ и Z₂ обозначают CR₂.

Предпочтительно в соединениях формулы (I) R₁ обозначает водород.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы (I), где каждый R₂ независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, цианогруппу, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂-алкил и фенил.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, предназначенная для лечения рака.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, дополнительно включающая по меньшей мере одно дополнительное средство для лечения рака.

Другим объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности провирусной интеграции киназы Мэлони (киназа PIM) в клетке, включающий взаимодействие клетки с соединением формулы (I) в эффективном количестве.

Следующим объектом настоящего изобретения является способ лечения патологического состояния путем модуляции активности киназы PIM, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) в эффективном количестве.

Еще одним объектом является способ ингибирования активности провирусной интеграции киназы Мэлони (киназа PIM) у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I).

Следующим объектом настоящего изобретения является способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I).

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I) в качестве терапевтического средства, предназначенного для лечения рака.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из группы, включающей соединение примеров 119-123, 128, 130-132, 134-139, 143-145, 149-151, 154-158, 160-162, 331-333, 338-340, 342, 343, 345, 345, 350-359, 361, 363, 364, 368, 369, 371, 400-403, 407-412, 414, 415, 417-420, 422, 424, 425, 426, 429-434, 442, 444, 445, 448-452, 454-456, 459, 461-463, 472, 474-476, 478, 479, 484, 487, 489, 490, 499, 509, 513, 514, 516-518, 522, 524, 543, 546, 547, 552, 555, 556, 558, 559, 568, 570, 571, 583, 588-592, 595, 601, 602, 604-607, 612-620, 623-632, 634-639, 641, 643, 644, 646, 648-650, 653-655, 658-663, 669, 670, 672-674, 676, 678-680, 686, 688, 690-692, 700-702, 704, 706-713, 716, 717, 719, 724-730, 734, 735, 737, 743, 744, 745 и 746, представленных далее в описании.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения раковых заболеваний, включая гематопоэтические злокачественные новообразования, карциномы (например, легких, печени, поджелудочной железы, яичников, щитовидной железы, мочевого пузыря или ободочной кишки), меланому, миелоидные нарушения (например, миелолейкоз, множественную миелому и эритролейкоз), аденомы (например, ворсинчатую аденому ободочной кишки), саркомы (например, остеосаркому), аутоиммунные заболевания, аллергические реакции и синдромы при отторжении трансплантатов органов.

Подробное описание изобретения

Как указано выше, одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное средство для лечения рака.

Целый ряд подходящих противораковых средств, применяющихся в виде комбинации с терапевтическими средствами, применимы для использования в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, такими как средства, которые индуцируют апоптоз; полинуклеотиды (например, рибозимы); полипептиды (например, ферменты); лекарственные средства; биологические миметики; алкалоиды; алкилирующие средства; противоопухолевые антибиотики; антиметаболиты; гормоны; соединения платины; моноклональные антитела, конъюгированные с противораковыми лекарственными средствами, токсинаами и/или радионуклидами; модификаторы биологического ответа (например, интерфероны [например, IFN- α и т.п.], интерлейкины [например, IL-2, и т.п.] и т.п.); адаптивные иммунотерапевтические средства; гематопоэтические факторы роста; средства, которые индуцируют дифференциацию опухолевых клеток (например, полностью-транс-ретиноевая кислота и т.п.); реагенты генной терапии; реагенты антисмысловой терапии и нуклеотиды; противоопухолевые вакцины; ингибиторы ангиогенеза и т.п. Многочисленные другие примеры химиотерапевтических соединений и противораковых средств, пригодных для комбинации с раскрытыми соединениями формулы (I) или (II), известны специалистам в данной области техники.

В предпочтительных вариантах осуществления противораковые средства для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают средства, которые индуцируют или стимулируют апоптоз. Средства, которые индуцируют апоптоз, включают, но не ограничиваются только ими, лучевую терапию (например, W); ингибиторы киназы (например, ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста [EGFR], ингибитор киназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста [VEGFR], ингибитор киназы рецептора фибробластного фактора роста [FGFR], ингибитор киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста [PDGFR] I и ингибиторы киназы Bcr-Ab1, такие как ST1-571, глеевек и гливек); антисмысловые молекулы; антитела [например, герцептин и ритуксан]; антиэстрогены [например, ралоксифен и тамоксифен]; антиадрогоны [например, флуатамид, бикалутамид, финастерид, аминоглютетамид, кетоконазол и кортикоиды]; ингибиторы циклооксигеназы 2 (COX-2) [например, целеококсиб, мелококсикам, NS-398 и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs)]; лекарственные средства для химиотерапии рака [например, иринотекан (камптосяр), СРТ-11, флуадарбин (флудара), дакарбазин (DTIC), дексаметазон, митоксантрон, митотарг, VP-16, цисплатин, 5-фторурацил, доксрубицин, таксотер или таксол]; клеточные сигнальные молекулы; керамиды и цитиокины; и стауроспорин и т.п.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения раковых заболеваний, включая гематопоэтические злокачественные новообразования, карциномы (например, легких, печени, поджелудочной железы, яичников, щитовидной железы, мочевого пузыря или ободочной кишки),

меланому, миелоидные нарушения (например, миелолейкоз, множественную миелому и эритролейкоз), аденомы (например, ворсинчатую аденому ободочной кишки), саркомы (например, остеосаркому), аутоиммунные заболевания, аллергические реакции и синдромы при отторжении трансплантатов органов.

"Ингибитор РИМ" используется в настоящем изобретении для обозначения соединения, которое обладает значением IC₅₀ для активности киназы РИМ, равным не более примерно 100 мкМ, и чаще - не более примерно 50 мкМ, полученным при исследованиях расходования при воздействии РИМ, описанных ниже в настоящем изобретении.

Термин "алкил" означает алкильные группы, которые не содержат гетероатомы. Этот термин включает алкильные группы с линейной цепью, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п. Термин также включает обладающие разветвленной цепью изомеры линейных алкильных групп, включая, но не ограничиваясь только ими, следующие, приведенные в качестве примеров: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) и др. Термин также включает циклические алкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, и такие кольца, замещенные обладающими линейной и разветвленной цепью алкильными группами, определенными выше. Таким образом, выражение "алкильные группы" включает первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Предпочтительные алкильные группы включают обладающие линейной и разветвленной цепью алкильные группы, содержащие от 1 до 12 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении "низший алкил" включает замещенные или незамещенные обладающие линейной или разветвленной цепью алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Типичные низшие алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, трифторметил, пентафторметил и т.п. Низшие алкильные группы могут содержать заместители, такие как галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, нитро- и/или цианогруппы и т.п. Типичные галогензамещенные и гидроксизамещенные низшие алкилы включают хлорметил, трихлорметил, хлорэтил, гидроксизэтил и т.п. Другие подходящие замещенные низшие алкильные фрагменты включают, например, арилалкил, аминоалкил, карбониламиноалкил, алкилкарбониламиноалкил, арилкарбониламиноалкил, арилалкилкарбониламиноалкил, аминоалкоксиалкил и ариламиноалкил.

"Низшая алcoxигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает RO-, в которой R обозначает низший алкил. Типичные примеры низших алcoxигрупп включают метоксигруппу, этоксигруппу, трет-бутоксигруппу, трифторметоксигруппу и т.п.

При использовании в настоящем изобретении термин "галоген" означает хлоридную, бромидную, фторидную и йодидную группы. "Галогеналкил" означает алкильный радикал, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов. Термин "галоген низший алкил" означает низший алкильный радикал, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов. Термин "галогеналcoxигруппа" означает алcoxильный радикал, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов. Термин "галоген низшая алcoxигруппа" означает низший алcoxильный радикал, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов.

"Аминогруппа" в настоящем изобретении означает группу -NH₂. Термин "алкиламиногруппа" в настоящем изобретении означает группу -NRR', в которой R и R' все независимо выбраны из группы, включающей водород и низший алкил. Термин "ариламиногруппа" в настоящем изобретении означает группу -NRR', в которой R обозначает арил и R' обозначает водород, низший алкил или арил. Термин "арилалкиламиногруппа" в настоящем изобретении означает группу -NRR', в которой R обозначает арил-низший алкил и R' обозначает водород, низший алкил, арил или арил-низший алкил.

Термин "алcoxисалкил" означает группу -alk₁-O-alk₂, в которой alk₁ означает алкил или алкенил и alk₂ означает алкил или алкенил. Термин "низший алcoxисалкил" означает алcoxисалкил, в котором alk₁ означает низший алкил или низший алкенил, и alk₂ означает низший алкил или низший алкенил. Термин "арилоксиалкил" означает группу -алкил-O-арил. Термин "арилалcoxисалкил" означает группу -алкиленил-O-арилалкил, в которой арилалкил означает арил-низший алкил.

Термин "аминокарбонил" в настоящем изобретении означает группу -C(O)-NH₂. "Замещенный аминокарбонил" в настоящем изобретении означает группу -C(O)-NRR', когда R обозначает низший алкил и R' обозначает водород или низший алкил. В некоторых вариантах осуществления R и R' вместе с присоединенным к ним атомом N могут вместе образовать "гетероциклоалкилкарбонильную" группу. Термин "ариламинокарбонил" в настоящем изобретении означает группу -C(O)-NRR', где R обозначает арил и R' обозначает водород, низший алкил или арил; "арилалкиламинокарбонил" в настоящем изобретении означает группу -C(O)-NRR', где R обозначает арил-низший алкил и R' обозначает водород, низший алкил, арил или арил-низший алкил.

"Карбонил" означает двухвалентную группу -C(O)-. "Карбоксигруппа" означает -C(=O)-OH. "Ал-

коксикарбонил" означает сложный эфир $-C(=O)-OR$, в котором R обозначает алкил. "Низший аллоксикарбонил" означает сложный эфир $-C(=O)-OR$, в котором R обозначает низший алкил. "Циклоалкилоксикарбонил" означает $-C(=O)-OR$, в котором R обозначает циклоалкил. "Арилоксикарбонил" означает $-C(=O)-OR$, в котором R обозначает арил. "Гетероцикликлоксикарбонил" означает $-C(=O)-OR$, в котором R обозначает гетероциклик.

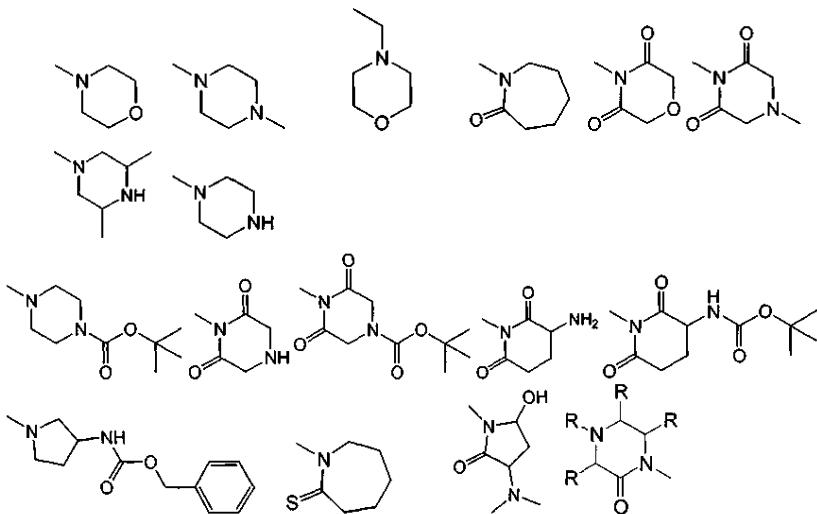
Термин "арилалкоксикарбонил" в настоящем изобретении означает группу $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{арилалкил}$, в которой арилалкил представляет собой арил-низший алкил.

"Циклоалкил" означает моно- или полициклический, гетероциклический или карбоциклический алкильный заместитель. Типичные циклоалкильные заместители содержат от 3 до 8 входящих в главную цепь (т.е. в кольцо) атомов, в которых каждый атом главной цепи является атомом углерода или гетероатомом. Термин "гетероциклоалкил" в настоящем изобретении означает циклоалкильные заместители, которые содержат в кольцевой структуре от 1 до 5 и чаще от 1 до 4 гетероатомов. Подходящими гетероатомами, использующимися в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, являются азот, кислород и сера. Типичные гетероциклоалкильные фрагменты включают, например, морфолиновую группу, пиперазинил, пиперидинил и т.п. Карбоциклоалкильные группы представляют собой циклоалкильные группы, в которых все кольцевые атомы являются атомами углерода. При использовании в связи с циклоалкильными заместителями термин "полициклический" в настоящем изобретении означает конденсированные и неконденсированные циклоалкильные структуры.

Термин "замещенный гетероцикл", или "гетероциклическая группа", или "гетероцикл" при использовании в настоящем изобретении означает любое 3- или 4-членное кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, или 5- или 6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу; где 5-членное кольцо содержит 0-2 двойных связей и 6-членное кольцо содержит 0-3 двойных связей; где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены; где атомы азота и серы необязательно могут кватернизованы; и включает любую бициклическую группу, в которой любое из указанных выше гетероциклических колец сконденсировано с бензольным кольцом или другим 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, независимо определенным выше. Таким образом, термин "гетероцикл" включает кольца, в которых азот является гетероатомом, а также частично и полностью насыщенные кольца. Предпочтительные гетероциклы включают, например, диазепинил, пиррил, пирролинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридинил, пиразинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, азетидинил, N-метилазетидинил, пирамидинил, пиридинил, пиразидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тиенил, триазолил и бензотиенил.

Гетероциклические фрагменты могут быть незамещенными или монозамещенными или дизамещенными различными заместителями, независимо выбранными из группы, включающей гидроксигруппу, галоген, оксогруппу ($\text{C}=\text{O}$), алкилиминогруппу ($\text{RN}=$, в которой R обозначает низший алкил или низшую алcoxигруппу), аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, ациламиноалкил, алcoxигруппу, тиоалкоксигруппу, полиалкоксигруппу, низший алкил, циклоалкил или галогеналкил.

Гетероциклические группы могут быть присоединены в разных положениях, как это должно быть очевидно специалистам в области органической и медицинской химии в связи с раскрытием в настоящем изобретении.

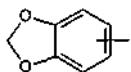


где R обозначает H или гетероциклический заместитель, описанный в настоящем изобретении.

Типичные гетероциклы включают, например, имидазолил, пиридил, пиперазинил, азетидинил, тиазолил, фуранил, триазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил,

хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, индолил, нафтпиридинил, индазолил и хинолизинил.

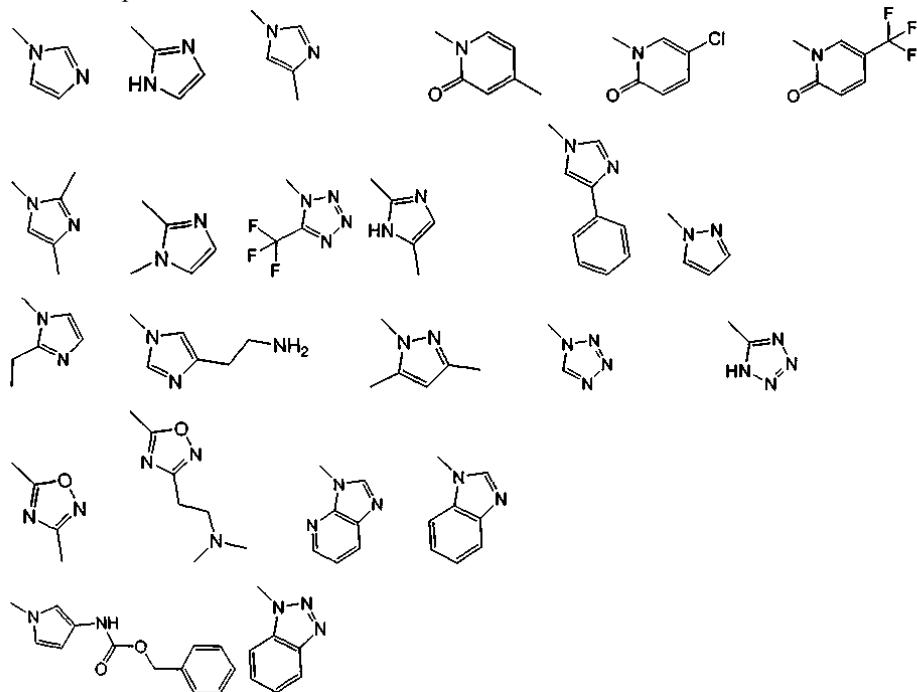
"Арил" означает необязательно замещенные моноциклические и полициклические ароматические группы, содержащие в главной цепи от 3 до 14 атомов углерода и гетероатомов и включают карбоциклические арильные группы и гетероциклические арильные группы. Карбоциклические арильные группы представляют собой арильные группы, в которых все кольцевые атомы ароматического кольца являются атомами углерода. Термин "гетероарил" в настоящем изобретении означает арильные группы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых атомов ароматического кольца, а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. При использовании в связи с арильными заместителями термин "полициклический арил" в настоящем изобретении означает конденсированные и неконденсированные циклические структуры, в которых по меньшей мере одна циклическая структура является ароматической, такой как, например, бензодиоксозоловая группа, которая содержит гетероциклическую структуру,



сконденсированную с фенильной группой, т.е.  , нафтил и т.п. Типичные арильные фрагменты, использующиеся в качестве заместителей в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают фенил, пиридинил, пирамидинил, тиазолил, индолил, имидазолил, оксациазолил, тетразолил, пиразинил, триазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, пуринил, нафтил, бензотиазолил, бензопиридинил и бензимидазолил и т.п.

"Арилалкил" означает алкильную группу, замещенную арильной группой. Обычно арилалкильные группы, использующиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, содержат от 1 до 6 атомов углерода, включенных в алкильный фрагмент арилалкильной группы. Подходящие арилалкильные группы, использующиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, например, бензил, пиколил и т.п.

Типичные гетероарильные группы включают, например, приведенные ниже. Эти гетероарильные группы могут быть дополнительно замещены и могут быть присоединены в разных положениях, как это должно быть очевидно специалистам в области органической и медицинской химии в связи с раскрытием в настоящем изобретении.



Типичные гетероарилы включают, например, имидазолил, пиридинил, пиперазинил, азетидинил, тиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензотиазолил и бензоксазолил.

"Необязательно замещенный" или "замещенный" означает замещение водорода одним или большим количеством одновалентных или двухвалентных радикалов. Подходящие замещающие группы включают, например, гидроксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, иминогруппу, цианогруппу, галоген, тиогруппу, сульфонил, тиоамидную группу, амидиновую группу, имидиновую группу, оксогруппу, оксамидиновую группу, метоксамидиновую группу, имидиновую группу, гуанидиновую группу, сульфонамидную группу, карбоксигруппу, формил, низший алкил, галоген-низший алкил, низшую алкиламиногруппу, галоген-низшую алкиламиногруппу, низшую алкоксигруппу, галоген-низшую алкоксигруппу, низший алкоксиалкил, алкилкарбонил, аминокарбонил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарилалкилкарбонил, алкилтиогруппу, аминоалкил, цианоалкил, арил и т.п.

Замещающая группа сама может быть замещенной. Заместителем замещающей группы может быть

карбоксигруппа, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, цианогруппа, гидроксигруппа, низший алкил, низшая алcoxигруппа, аминокарбонил, $-\text{SR}$, тиоамидная группа, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$ или циклоалкил, в которых R обычно обозначает водород, гидроксигруппу или низший алкил.

Если замещенный заместитель включает группу, обладающую линейной цепью, то замещение может происходить внутри цепи (например, 2-гидроксипропил, 2-аминобутил и т.п.) или в конце цепи (например, 2-гидроксиятил, 3-цианопропил и т.п.). Замещенные заместители могут представлять собой обладающую линейной цепью, разветвленную или циклическую группировку ковалентно связанных атомов углерода или гетероатомов.

Следует понимать, что приведенные выше определения не включают недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 фторидными группами). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая соединения формул (I) и (II) или их стереоизомеры, а также фармацевтически приемлемые соли любого из них могут испытывать таутомерные превращения и поэтому могут существовать в разных таутомерных формах, в которых протон одного атома молекулы перемещается к другому атому и химические связи между атомами молекулы соответствующим образом перестраиваются. См., например, March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, p. 69-74 (1992). При использовании в настоящем изобретении термин "таутомер" означает соединения, образованные путем перемещения протона, и следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая соединения формул (I) и (II) или их таутомеры, а также фармацевтически приемлемые соли, могут содержать асимметрично замещенные атомы углерода. Такие асимметрично замещенные атомы углерода могут привести к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, существующим в энантиомерных, диастереоизомерных и других стереоизомерных формах, которые с помощью обозначений абсолютных стереохимических конфигураций можно обозначить как (R)- или (S)-формы. Поэтому все такие возможные изомеры, отдельные стереоизомеры в их оптически чистых формах, их смеси, рацемические смеси (или "рацематы"), смеси диастереоизомеров, а также отдельные диастереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения. Термины "S" и "R" конфигурация при использовании в настоящем изобретении обладают значениями, определенными в публикации IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976). Обозначения α и β используются для определения положений циклов в циклических соединениях. α -Положение в рассматриваемой плоскости является положением, в котором предпочтительный заместитель расположен в положении с меньшим номером. Заместители, расположенные с противоположной стороны рассматриваемой плоскости, отмечают символом β . Следует отметить, что эти обозначения отличаются от обозначений циклических стереоизомеров, для которых " α " означает "ниже плоскости" и обозначает абсолютную конфигурацию. Термины α - и β -конфигурация при использовании в настоящем изобретении обладают значениями, определенными в публикации Chemical Abstracts Index Guide-Appendix IV (1987), paragraph 203.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли нетоксичной кислоты или соли нетоксичного щелочно-земельного металла соединений формул (I) или (II). Эти соли можно получить *in situ* при окончательном выделении и очистке соединений формул (I) или (II) или путем раздельных реакций основных или кислотных групп с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием соответственно. Типичные соли включают, но не ограничиваются только ими, следующие: ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, этансульфонат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидрокситетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафтилинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат и ундеканоат. Кроме того, основные азотсодержащие группы можно кватернизировать такими реагентами, как низш. алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды; диглукозиды, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинными цепями, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды, арилалкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды и др. Таким образом получают растворимые или диспергирующиеся в воде или масле продукты.

Примеры кислот, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения с кислотами, включают такие неорганические кислоты, как хлористо-водородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и такие органические кислоты, как щавелевая кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота. Соли присоединения с основаниями можно получить *in situ* при окончательном выделении и очистке соедине-

ний формулы (I) или путем раздельных реакций кислотных групп карбоновых кислот с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с амиаком или с первичным, вторичным или третичным органическим амином. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются только ими, соли, содержащие катионы щелочных и щелочно-земельных металлов, такие как соли натрия, лития, калия, кальция, магния, алюминия и т.п., а также нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминов, включая, но не ограничивающиеся только ими, соли аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, trimetilамина, триэтиламина, этиламина и т.п. Другие типичные органические амины, применяющиеся для получения солей присоединения с основаниями, включают диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемые пролекарства" при использовании в настоящем изобретении означает такие пролекарства соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые с медицинской точки зрения применимы для взаимодействия с тканями человека и низших животных без проявления нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., характеризуются разумным соотношением польза/риск и эффективные для применения по назначению, а также, когда это возможно, цвяттерионные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Термин "пролекарство" означает соединения, которые быстро подвергаются превращению *in vivo* и образуют исходные соединения указанной выше формулы, например, путем гидролиза в крови. Подробное обсуждение приведено в публикациях T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

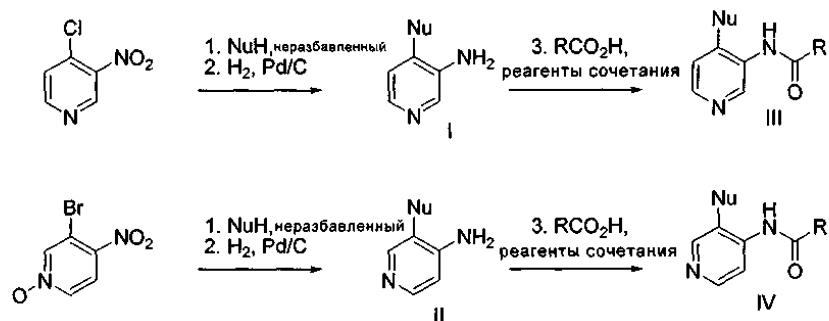
Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая соединения формул (I) или (II) или их таутомеры и стереоизомеры, а также фармацевтически приемлемые соли могут подвергнуться преобразованиям *in vivo* путем метаболизма в организме человека или животного или в клетке с образованием метаболитов. Термин "метаболит" при использовании в настоящем изобретении означает любое производное, образовавшееся в субъекте после введения исходного соединения. Производные могут образоваться из исходного соединения посредством различных биохимических превращений, происходящих в субъекте, таких как, например, окисление, восстановление, гидролиз или конъюгация, включая, например, оксиды и деметилированные производные. Метаболиты соединения, соответствующего варианту осуществления, можно идентифицировать по стандартным методикам, известным в данной области техники. См., например, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.* 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.* 86(7):765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 54:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 75:224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); и Larsen, I.K., *Design and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development* (Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Термин "рак" означает раковые заболевания, которые можно эффективно лечить путем ингибиции киназы Р1М, включая, например, солидные раковые заболевания, такие как карциномы (например, легких, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичников, мочевого пузыря, молочной железы, предстательной железы или ободочной кишки), меланому, миелоидные нарушения (например, миелолейкоз, множественную миелому и эритролейкоз), аденомы (например, ворсинчатую аденому ободочной кишки) и саркомы (например, остеосаркому).

Способы получения соединений формул (I), (II) и синтетических промежуточных продуктов, использующихся в таких способах, подробно описанные ниже.

Методики синтеза.

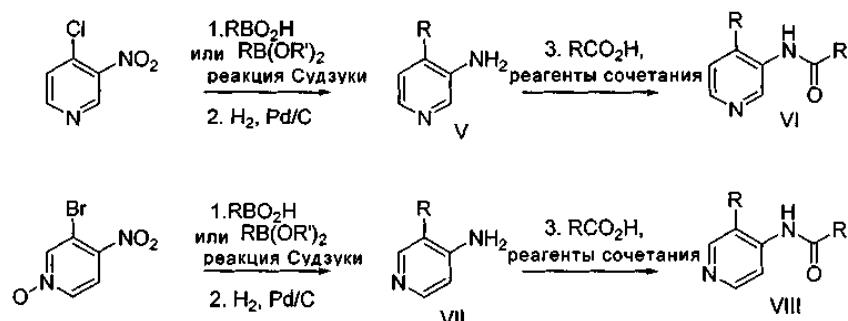
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, известным специалистам в данной области техники. Например, как показано на схеме 1, 4-хлор-3-нитропиридин можно ввести в реакцию с нуклеофильным реагентом и после восстановления нитрогруппы получить 4-замещенный 3-аминопиридин I. Альтернативно, 3-бром-4-нитропиридин-N-оксид можно ввести в реакцию с нуклеофильным реагентом и после восстановления нитрогруппы и N-оксида получить 3-замещенный 4-аминопиридин II. Аминозамещенные пиридины I и II можно ацилировать карбоновыми кислотами с использованием реагентов сочетания или галогенангидридами кислот и получить 3,4-дизамещенные пиридины III и IV. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие 3,4-дизамещенные фенилы, можно получить по реакциям, аналогичным приведенным на схеме 1, с использованием 3-галоген-4-нитробензолов в качестве исходных веществ.

Схема 1



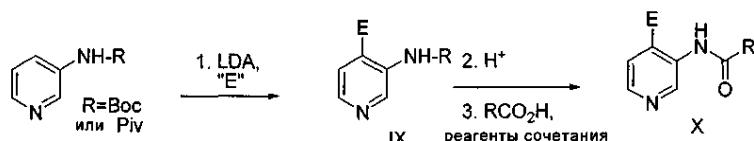
Альтернативно, 3,4-дизамещенные пиридины, как показано на схеме 2, можно получить по реакции галогенитронитропиридинов с бороновыми кислотами по реакции Судзуки с последующим восстановлением нитрогруппы и N-оксида получить аминозамещенные пиридины V и VII. Последующее ацилирование амина дает 3,4-дизамещенные пиридины VI и VIII. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие 3,4-дизамещенные фенилы, можно получить по реакциям, аналогичным приведенным на схеме 2, с использованием 3-галоген-4-нитробензолов в качестве исходных веществ.

Схема 2



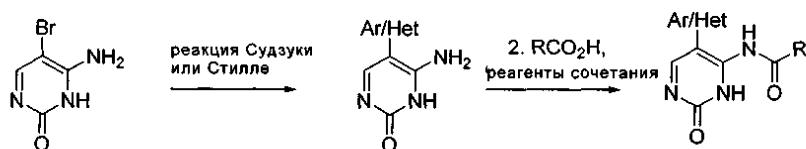
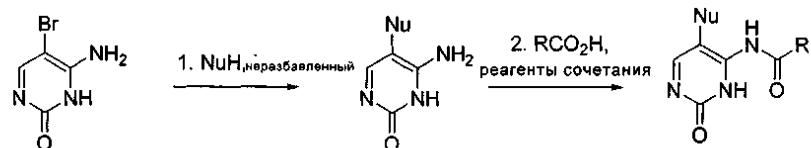
Альтернативным образом, 3,4-дизамещенные пиридины можно получить, как показано на схеме 3. Образование бисаниона N-Вос-3-аминопиридин или N-пивалоил-3-аминопиридин и реакция с электрофильным реагентом дает 4-замещенный, защищенный по атому 3-N аминопиридин IX. Проводимое кислотой удаление защитной группы Вос или Piv и последующее ацилирование дают 3,4-дизамещенный пиридин X. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие 3,4-дизамещенные фенилы, можно получить по реакциям, аналогичным приведенным на схеме 3, с использованием соответствующим образом защищенных анилинов в качестве исходных веществ.

Схема 3



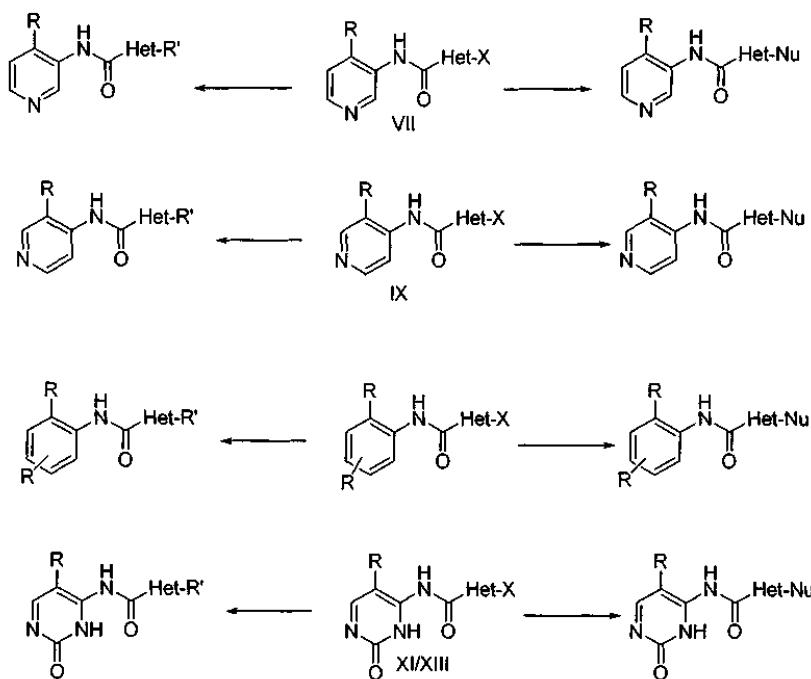
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие 5-замещенные 4-аминоацилпиридины, такие как XII и XIII, можно получить, как показано на схеме 4. Нуклеофильное замещение или сочетание типа Судзуки с 5-бромцитозином с последующим N-ацилированием дает 5-замещенные 4-аминоацилпиридины.

Схема 4



Если амидный фрагмент замещенных пиридинов, бензолов или пиримидонов содержит галогенгетероарильную группу, то замещенные пиридины, бензолы или пиримидоны можно модифицировать, как показано на схеме 5. Связанные непосредственно с атомами углерода группы (R') можно присоединить к гетероарильной группе по реакциям Судзуки, Негиши, Гриньяра или другим методикам, в которых используются металлоорганические соединения. Альтернативно, содержащие азот, кислород, серу и углерод нуклеофилы можно присоединить к гетероарильной группе по стандартным методикам с использованием реакций SnAr или Бухвальда/Гартвига.

Схема 5



Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы *in vitro* или *in vivo* для подавления роста раковых клеток. Соединения можно применять по отдельности или в композициях вместе с фармацевтически приемлемым носителем или инертным наполнителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители или инертные наполнители включают, например, технологические добавки и вещества, модифицирующие и улучшающие доставку лекарственного средства, такие как, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидинон, низкоплавкие воска, ионообменные смолы и т.п., а также комбинации любых двух или большего количества из них. Другие подходящие фармацевтически приемлемые инертные наполнители описаны в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Эффективные количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, обычно представляют собой любые количества, достаточные для регистрируемого ингибирования активности PIM, обнаруживаемого с помощью любой из методик исследования, описанных в настоящем изобретении, с по-

мошью других методик исследования активности киназы Р1М, известных специалистам с общей подготовкой в данной области техники, или обнаруживаемого по подавлению или ослаблению симптомов рака.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с носителями с получением разовой дозированной формы, будет меняться в зависимости от подвергающегося лечению реципиента и конкретного пути введения. Однако следует понимать, что точная доза для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного использующегося соединения, возраст, массу тела, общее состояния здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося лечению. В каждом случае терапевтически эффективное количество можно легко определить с помощью стандартных исследований и на основании своей профессиональной подготовки решение принимает лечащий врач.

Для задач настоящего изобретения терапевтически эффективная доза обычно представляет собой полную суточную дозу, вводимую реципиенту в виде одной или разделенных доз в количествах, которые могут составлять, например, от 0,001 до 1000 мг/(кг массы тела) в сутки и более предпочтительно от 1,0 до 30 мг/(кг массы тела) в сутки. Разовая доза композиции может составлять доли таких количеств, так чтобы в сумме они образовывали суточную дозу.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, сублингвально, с помощью аэрозоля или ингаляции спрея, ректально или местно в виде разовых доз композиций, при необходимости содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и растворители. Местное введение также может включать применение средств чрескожного введения, таких как чрескожные пластыри или устройства для ионофореза. Термин "парентерально" при использовании в настоящем изобретении включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, надчревные инъекции и вливание.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные супензии для инъекции, можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и супендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, супензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-пропандиоле. В число приемлемых носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или супендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетическиеmono- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекции используют жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту.

Суппозитории для ректального введения лекарственного средства можно приготовить путем смешивания лекарственного средства с подходящим не оказывающим раздражающее воздействие инертным наполнителем, таким как масло какао или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре прямой кишки и поэтому плавятся в прямой кишке и высвобождают лекарственное средство.

Твердые дозированные формы для перорального введения могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие твердые дозированные формы могут включать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазывающие вещества, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут включать буферные агенты. Таблетки и пилюли также можно изготовить с энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, супензии, сиропы и эликсиры, которые могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как воду. Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и супендирующие агенты, циклодекстрины и подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить в виде липосом. Как известно в данной области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидов. Липосомы формируются моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный физиологически приемлемый и подвергающийся метаболизму липид, способный образовывать липосомы. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в липосомной форме в дополнение к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, могут содержать стабилизаторы, консерванты, инертные наполнители и т.п. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), натуральные и синтетические. Методики приготовления липосом известны в данной области техники. См., например, публикацию Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976).

Хотя соединения предпочтительных вариантов осуществления можно вводить в качестве единственного лекарственного средства, их также можно применять в комбинации с одним или большим количеством других средств, применяющихся для лечения рака. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в комбинации с известными лекарственными средствами и противораковыми средствами и комбинации соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с другими противораковыми средствами или химиотерапевтическими средствами входят в объем настоящего изобретения. Примеры таких средств приведены в публикации Cancer Principles and Practice of Oncology, V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен быть способен определить, какие комбинации средств будут применимы в соответствии с характеристиками конкретных лекарственных средств и подвергающимся лечению раком. Такие противораковые средства включают, но не ограничиваются только ими, следующие: модуляторы эстрогенного рецептора, модуляторы андрогенного рецептора, модуляторы ретиноидного рецептора, цитотоксические/цитостатические средства, антипролиферативные средства, ингибиторы пренилпротеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы и другие ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы пролиферации клеток и передачи сигналов жизнеспособности, средства, индуцирующие апоптоз, и средства, которые оказывают мешающее воздействие на ключевых стадиях клеточного цикла. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы совместно с лучевой терапией.

Поэтому в одном варианте осуществления соединения также применяются в комбинации с известными противораковыми средствами, включая, например, модуляторы эстрогенного рецептора, модуляторы андрогенного рецептора, модуляторы ретиноидного рецептора, цитотоксические средства, антипролиферативные средства, ингибиторы пренилпротеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, ингибиторы протеазы ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), ингибиторы обратной транскриптазы и другие ингибиторы ангиогенеза.

Модуляторы эстрогенного рецептора представляют собой соединения, которые, независимо от механизма, могут препятствовать связыванию эстрогена с рецептором или ингибировать это связывание. Примеры модуляторов эстрогенного рецептора включают, но не ограничиваются только ими, тамоксифен, ралоксифен, идоксифен, LY353381, LY117081, торемифен, фулвестрант, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксопропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]-2Н-1-бензопиран-3-ил]фенил-2,2-диметилпропаноат, 4,4'-дигидроксибензофенон-2,4-динитрофенилгидразон и SH646.

Модуляторы андрогенного рецептора представляют собой соединения, которые могут препятствовать связыванию андрогенов с андрогенным рецептором или ингибировать это связывание. Типичные примеры модуляторов андрогенного рецептора включают финастерид и другие ингибиторы 5α-редуктазы, нилутамид, флутамид, бикалутамид, лиарозол и абиратеронацетат. Модуляторы ретиноидного рецептора представляют собой соединения, которые препятствуют связыванию ретиноидов с ретиноидным рецептором или ингибируют это связывание. Примеры модуляторов ретиноидного рецептора включают бексаротен, третиноин, 13-цис-ретиноевую кислоту, 9-цис-ретиноевую кислоту, α-дифторметилорнитин, LX23-7553, транс-N-(4'-гидроксифенил)ретинамид и N4-карбоксифенилретинамид.

Цитотоксические и/или цитостатические средства представляют собой соединения, которые могут вызывать гибель клеток или ингибировать пролиферацию клеток преимущественно путем непосредственного препятствования функционированию клеток или ингибирования митоза клеток или препятствования митозу, включая алкилирующие средства, факторы некроза опухолей, интеркаляторы, соединения, вызывающие гипоксию, ингибиторы микротрубочек/средства, стабилизирующие микротрубочки, ингибиторы митотических кинезинов, ингибиторы киназ, участвующих в прогрессировании митоза, антиметаболиты; модификаторы биологического ответа; гормональные/антигормональные лекарственные средства, факторы гематопоэтического роста, лекарственные средства, воздействующие на моноклональные антитела, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы протеосомы и ингибиторы убиквитинлигазы. Примеры цитотоксических средств включают, но не ограничиваются только ими, сертенеф, кахектин, ифосфамид, тасонермин, лонидамин, карбоплатин, алтретамин, преднимустин, дабромдульцитол, рамимустин, фотемустин, недаплатин, оксалиплатин, темозоломид, гептаплатин, эстрамустин, импрусульфантозилат, троfosфамид, нимустин, даброспидийхлорид, пумитепу, лобаплатин, сатраплатин, профиромицин, цисплатин, ирофульвен, дексифосфамид, цис-аминихлор(2-метилпиридин)платину, бензилгуанин, глюфосфамид, GPX100, (транс,транс,транс)-бис-мю-(гексан-1,6-диамин)-мю-[диамин-платина(II)]-бис-[диамин(хлор)платина(II)]тетрахлорид, диаризидинилспермин, триоксид мышьяка, 1-(11-додециламино-10-гидроксиундекил)-3,7-диметилксантин, зорубицин, идарубицин, даунорубицин, бисантрен, митоксанtron, пиарубицин, пинафид, валрубицин, амрубицин, антинеопластон, 3'-дезамино-3'-морфолино-13-дезоксо-10-гидроксикарминомицин, аннамицин, галарубицин, элинафид, MEN10755 и 4-деметокси-3-дезамино-3-азиридинил-4-метилсульфонилдаунорубицин (см. WO 00/50032). Типичным примером соединений, вызывающих гипоксию, является тирапазамин. Ингибиторы протеосомы включают, но не ограничиваются только ими, лактацистин и бортезомиб. Примеры ингибиторов микротрубочек/средств,

стабилизирующих микротрубочки, включают паклитаксел, виндезинсульфат, 3',4'-дидегидро-4'-дезокси-8'-норвинкалейкобластин, доцетаксол, ризоксин, доластатин, мивобулинизетиноат, ауристатин, цематодин, RPR109881, BMS184476, винфлунин, криптофицин, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензолсульфонамид, ангидровинбластин, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-L-пролин-трет-бутиламида, TDX258, эпотилоны (см., например, патенты US № 6284781 и 6288237) и BMS188797. Типичные примеры ингибиторов топоизомеразы включают топотекан, гикаптамин, иринотекан, рубитекан, 6-этоксипропионил-3',4'-O-экзо-бензилиденшартрезин, 9-метокси-N,N-диметил-5-нитропиразоло[3,4,5-kl]акридин-2-(6Н)пропанамин, 1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1Н,12Н-бензо[de]пирано[3',4':b,7]индолизино[1,2b]хинолин-10,13(9Н,15Н)дион, лутротекан, 7-[2-(N-изопропиламино)этил]-[20S]камптоцеин, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, этопозидфосфат, тенипозид, собузоксан, 2'-диметиламино-2'-дезокситетопозид, GL331, N-[2-(диметиламино)этил]-9-гидрокси-5,6-диметил-6Н-пиридо[4,3-b]карбазол-1-карбоксамид, азулакрин, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(диметиламино)этил]-N-метиламино]этил]-5-[4-гидрокси-3,5-диметоксифенил]-5,5a,6,8,8a,9-гексагидрофуро(3',4':6,7)нафто(2,3-d)-1,3-диоксол-6-он, (метилендиокси)-5-метил-7-гидрокси-8-метоксибензо[с]-фенантридиний, 5-(3-аминопропиламино)-7,10-дигидрокси-2-(2-гидроксиэтиламино)бензо[g]изохинолин-5,10-дион, N-[1-[2(диэтиламино)этиламино]-7-метокси-9-оксо-9Н-тиоксантен-4-илметил]формамид, N-(2-(диметиламино)этил)акридин-4-карбоксамид, 6-[2-(диметиламино)этил]амино]-3-гидрокси-7Н-индено[2,1-c]хинолин-7-он и димесна. Примеры ингибиторов митотических кинезинов, таких как митотический кинезин KSP человека, описаны в публикациях PCT WO 01/30768 и WO 01/98278, WO 03/050064 (19 июня 2003 г.), WO 03/050122 (19 июня 2003 г.), WO 03/049527 (19 июня 2003 г.), WO 03/049,679 (19 июня 2003 г.), WO 03/049678 (19 июня 2003 г.) и WO 03/39460 (15 мая 2003 г.) и находящихся на рассмотрении заявках PCT № US03/06403 (подана 4 марта 2003 г.), US03/15861 (подана 19 мая 2003 г.), US03/15810 (подана 19 мая 2003), US03/18482 (подана 12 июня 2003 г.) и US03/18694 (подана 12 июня 2003 г.). В вариантах осуществления ингибиторы митотических кинезинов включают, но не ограничиваются только ими, ингибиторы KSP, ингибиторы MKLP1, ингибиторы CENP-E, ингибиторы MCAK, ингибиторы Kif14, ингибиторы Mphosph1 и ингибиторы Rab6-KIFL.

Ингибиторы киназ, участвующих в прогрессировании митоза, включают, но не ограничиваются только ими, ингибиторы киназы aurora, ингибиторы Polo-подобных киназ (PLK) (например, ингибиторы PLK-1), ингибиторы bub-1 и ингибиторы bub-1R. Антипролиферативные средства включают антисмыловые олигонуклеотиды РНК и ДНК, такие как G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 и INX3001, и антиметаболиты, такие как эноцитабин, кармофур, тегафур, пентостатин, доксифлуридин, триметрексат, флударабин, капецитабин, галоцитабин, цитарабин окфосфат, гидрат фостеабина натрия, ралтитрексед, палитрексед, эмитефур, тиазофурин, децитабин, нолатрексед, пеметрексед, нелзарабин, 2'-дезокси-2'-метиленцитидин, 2'-фторметилен-2'-дезоксицитидин, N-[5-(2,3-дигидробензофурил)сульфонил]-N'-(3,4-дихлорфенил)мочевина, N6-[4-дезокси-4-[N2-[2(E),4(E)-тетрадекадиеноил]глициламино]-L-глицеро-B-L-маниногептопиранозил]аденин, аплидин, эктеинасцидин, троксацитабин, 4-[2-амино-4-оксо-4,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридино[5,4-b][1,4]тиазин-6-ил-(S)-этил]-2,5-тиеноил-L-глутаминовая кислота, аминоптерин, 5-фторурацил, аланозин, эфир 11-ацетил-8-(карбамоилоксиметил)-4-формил-6-метокси-14-окса-1,1-диазатетрацикло(7.4.1.0.0)-тетрадека-2,4,6-триен-9-илуксусной кислоты, свайнсонин, лометрексол, дексразоксан, метиониназа, 2'-циано-2'-дезокси-N4-пальмитоил-1-B-D-арабинофуранозилцитозин и 3-аминопиридин-2-карбоксальдегидтиосемикарбазон. Примеры лекарственных средств, действующих на моноклональные антитела, включают такие лекарственные средства, которые содержат цитотоксические средства или радиоизотопы, присоединенные к моноклональным антителам, специфическим по отношению к раковым клеткам или клеткам-мишеням. Примеры включают, например, бекксар.

Ингибиторы HMG-CoA редуктазы представляют собой ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазы. Соединения, которые обладают ингибирующей активностью по отношению к HMG-CoA редуктазе, можно легко идентифицировать с помощью анализов, хорошо известных в данной области техники, таких как описанные или цитированные в патенте US № 4231938 и WO 84/02131. Примеры ингибиторов HMG-CoA редуктазы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются только ими, ловастатин (мевакор®; см. патенты US № 4231938, 4294926 и 4319039), симвастатин (зокор®; см. патенты US № 4444784, 4820850 и 4916239), правастатин (правахол®; см. патенты US № 4346227, 4537859, 4410629, 5030447 и 5180589), флувастиatin (лескол®; см. патенты US № 5354772, 4911165, 4929437, 5189164, 5118853, 5290946 и 5356896) и аторвастиatin (липитор®; см. патенты US № 5273995, 4681893, 5489691 и 5342952). Структурные формулы этих и других ингибиторов HMG-CoA редуктазы, которые можно использовать в способах, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны на с. 87 публикации M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, p. 85-89 (5 Feb. 1996) и в патентах US № 4782084 и 4885314. В одном варианте осуществления ингибитор HMG-CoA редуктазы выбран из группы, включающей ловастатин или симвастатин.

Ингибиторы пренилпротеинтрансферазы представляют собой соединения, которые ингибируют

любой фермент или любую комбинацию ферментов пренилпротеинтрансфераз, включая фарнезилпротеинтрансферазу (FPTase), геранилгеранилпротеинтрансферазу типа I (GGPTase-I), геранилгеранилпротеинтрансферазу типа II (GGPTase-II, также называемую Rab GGPTase). Примеры соединений, ингибирующих пренилпротеинтрансферазу, включают

(\pm)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1Н-имиазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1Н)хинолинон,
 (-)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1Н-имиазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1Н)-хинолинон,
 (+)-6-[амино(4-хлорфенил)(1-метил-1Н-имиазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфенил)-1-метил-2(1Н)-хинолинон,
 5(S)-n-бутил-1-(2,3-диметилфенил)-4-[1-(4-цианобензил)-5-имиазолилметил-2-пiperазинон,
 (S)-1-(3-хлорфенил)-4-[1-(4-цианобензил)-5-имиазолилметил]-5-[2-(этансульфонил)метил]-2-пiperазинон,
 5(S)-n-бутил-1-(2-метилфенил)-4-[1-(4-цианобензил)-5-имиазолилметил]-2-пiperазинон,
 1-(3-хлорфенил)-4-[1-(4-цианобензил)-2-метил-5-имиазолилметил]-2-пiperазинон,
 1-(2,2-дифенилэтил)-3-[N-(1-(4-цианобензил)-1Н-имиазол-5-илэтил)карбамоил]пiperидин,
 4-{-[4-гидроксиметил-4-(4-хлорпиридин-2-илметил)пiperидин-1-илметил]-2-метилимиазол-1-илметил}бензонитрил,
 4-{-5-{-4-гидроксиметил-4-(3-хлорбензил)пiperидин-1-илметил]-2-метилимиазол-1-илметил}бензонитрил,
 4-{-3-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бензил]-3Н-имиазол-4-илметил}бензонитрил,
 4-{-3-[4-(5-хлор-2-оксо-2Н-[1,2']бипиридин-5'-илметил)]-3Н-имиазол-4-илметил}бензонитрил,
 4-{-3-[4-(2-оксо-2Н-[1,2']бипиридин-5'-илметил)]-3Н-имиазол-4-илметил}бензонитрил,
 4-[3-(2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-4-илметил)-3Н-имиазол-4-илметил]бензонитрил,
 18,19-дигидро-19-оксо-5Н,17Н-6,10:12,16-диметено-1Н-имиазо[4,3-c][1,11,4]диоксаазациклононадецин-9-карбонитрил,
 (\pm)-19,20-дигидро-19-оксо-5Н-18,21-этано-12,14-этено-6,10-метено-22Н-бензо[d]имиазо[4,3-k][1,6,9,12]оксатриазациклооктадецин-9-карбонитрил,
 19,20-дигидро-19-оксо-5Н,17Н-18,21-этано-6,10:12,16-диметено-22Н-имиазо[3,4-h][1,8,11,14]оксатриазациклоэйкозин-9-карбонитрил,
 (\pm)-19,20-дигидро-3-метил-19-оксо-5Н-18,21-этано-12,14-этено-6,10-метено-22Н-бензо[d]имиазо[4,3-k][1,6,9,12]оксатриазациклооктадецин-9-карбонитрил.

Другие примеры ингибиторов пренилпротеинтрансферазы приведены в следующих публикациях и патентах: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, патент US № 5420245, патент US № 5523430, патент US № 5532359, патент US № 5510510, патент US № 5589485, патент US № 5602098, публикация Европейского патента 0618221, публикация Европейского патента 0675112, публикация Европейского патента 0604181, публикация Европейского патента 0696593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, патент US № 5661152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, патент US № 5571792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 и патент US № 5532359. Пример влияния ингибитора пренилпротеинтрансферазы на ангиогенез см. в публикации European J. of Cancer 35(9):1394-1401 (1999).

Ингибиторы ангиогенеза представляют собой соединения, которые, независимо от механизма, могут ингибировать образование новых кровеносных сосудов. Примеры ингибиторов ангиогенеза включают, но не ограничиваются только ими, ингибиторы тирозинкиназы, такие как ингибиторы рецепторов тирозинкиназы Flt-1 (VEGFR1) и Flk-1/KDR (VEGFR2), ингибиторы эпидермального, фибробластного или тромбоцитарного факторов роста, ингибиторы MMP (матричной металлопротеазы), блокаторы интегрина, ингибиторы интерферона-альфа, интерлейкина-12, пентозанполисульфата, циклооксигеназы, включая нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как аспирин и ибупрофен, а также селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, такие как целеококсиб и рофеококсиб (PNAS 89:7384 (1992); JNCI 69:475 (1982); Arch. Ophthalmol. 108:573 (1990); Anat. Rec. (238):68 (1994); FEBS Letters 572:83 (1995); Clin. Orthop. 313:76 (1995); J. Mol. Endocrinol. 16:107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. 75:105 (1997); Cancer Res. 57:1625 (1997); Cell 93:705 (1998); Intl. J. Mol. Med. 2:715 (1998); J. Biol. Chem. 274:9116 (1999)), стероидные противовоспалительные средства (такие как кортикостероиды, минералокортикоиды, дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпред, бетаметазон), карбоксиамиодиазол, комбretастатин А4, скваламин, 6-O-хлорацетилкарбонил-фумагиллол, талидомид, ангиостатин, тропонин-1, антагонисты ангиотензина II (см. Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), и антитела

к VEGF (см. *Nature Biotechnology*, 17:963-968 (October 1999); *Kim et al., Nature*, 362:841-844 (1993); WO 00/44777 и WO 00/61186). Другие лекарственные средства, которые модулируют или ингибируют ангиогенез и также могут применяться в комбинации с соединениями предпочтительных вариантов осуществления, включают средства, которые модулируют или ингибируют системы коагуляции и фибринолизиса (см. обзор в публикации *Clin. Chem. La. Med.* 38:619-692 (2000)). Примеры таких средств, которые модулируют или ингибируют пути коагуляции и фибринолизиса, включают, но не ограничиваются только ими, гепарин (см. *Thromb. Haemost.* 50:10-23 (1998)), обладающие низкой молекулярной массой гепарины и ингибиторы карбоксипептидазы U (также известные как ингибиторы активного тромбина, активируемые ингибитором фибринолизиса [TAFIa]) (см. *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Ингибиторы TAFIa описаны в публикации PCT WO 03/013526 и US Ser. No. 60/349925 (поданной 18 января 2002 г.). Предпочтительные варианты осуществления также включают комбинации соединений предпочтительных вариантов осуществления с NSAID, которые являются селективными ингибиторами COX-2 (обычно определяющиеся как такие, для которых специфичность ингибирования COX-2 превышает специфичность ингибирования COX-1 не менее чем примерно в 100 раз по данным определения по отношению значений IC₅₀ для COX-2 и COX-1, определенных путем исследований клеток или микросом). Такие соединения включают, но не ограничиваются только ими, раскрытые в патенте US № 5474995, выданном 12 декабря 1995 г., патенте US № 5861419, выданном 19 января 1999 г., патенте US № 6001843, выданном 14 декабря 1999 г., патенте US № 6020343, выданном 1 февраля 2000 г., патенте US № 5409944, выданном 25 апреля 1995 г., патенте US № 5436265, выданном 25 июля 1995 г., патенте US № 5536752, выданном 16 июля 1996 г., патенте US № 5550142, выданном 27 августа 1996 г., патенте US № 5604260, выданном 18 февраля 1997 г., патенте US № 5698584, выданном 16 декабря 1997 г., патенте US № 5710140, выданном 20 января 1998 г., WO 94/15932, опубликованной 21 июля 1994 г., патенте US № 5344991, выданном 6 июня 1994 г., патенте US № 5134142, выданном 28 июля 1992 г., патенте US № 5380738, выданном 10 января 1995 г., патенте US № 5393790, выданном 20 февраля 1995 г., патенте US № 5466823, выданном 14 ноября 1995 г., патенте US № 5633272, выданном 27 мая 1997 г., и патенте US № 5932598, выданном 3 августа 1999 г., которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Типичные ингибиторы COX-2, которые применимы в способах предпочтительных вариантов осуществления, включают 3-фенил-4-(метилсульфонил)фенил-2-(5Н)-фуранон и 5-хлор-3-(4-метилсульфонил)фенил-2-(2-метил-5-пиридинил)пиридин. Соединения, которые описаны как специфические ингибиторы COX-2 и поэтому применимы в предпочтительных вариантах осуществления, и методики их синтеза приведены в следующих патентах, находящихся на рассмотрении заявках и публикациях, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки: WO 94/15932, опубликованной 21 июля 1994 г., патенте US № 5344991, выданном 6 июня 1994 г., патенте US № 5134142, выданном 28 июня 1992 г., патенте US № 5380738, выданном 10 января 1995 г., патенте US № 5393790, выданном 20 февраля 1995 г., патенте US № 5466823, выданном 14 ноября 1995 г., патенте US № 5633272, выданном 27 мая 1997 г., патенте US № 5932598, выданном 3 августа 1999 г., патенте US № 5474995, выданном 12 декабря 1995 г., патенте US № 5861419, выданном 19 января 1999 г., патенте US № 6001843, выданном 14 декабря 1999 г., патенте US № 6020343, выданном 1 февраля 2000 г., патенте US № 5409944, выданном 25 апреля 1995 г., патенте US № 5436265, выданном 25 июля 1995 г., патенте US № 5536752, выданном 16 июля 1996 г., патенте US № 5550142, выданном 27 августа 1996 г., патенте US № 5604260, выданном 18 февраля 1997 г., патенте US № 5698584, выданном 16 декабря 1997 г., и патенте US № 5710140, выданном 20 января 1998 г. Другие примеры ингибиторов ангиогенеза включают, но не ограничиваются только ими, эндостатин, украин, ранпирназ, IM862, 5-метокси-4-[2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)оксиранил]-1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил(хлорацетил)карбамат, ацетилидинаналин, 5-амино-1-[[3,5-дихлор-4-(4-хлорбензоил)фенил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, CM101, скваламин, комбретастин, RPI4610, NX31838, сульфированный фосфат маннопентаозы, 7,7-(карбонил-бис-[имино-N-метил-4,2-пирролокарбонилимино-[N-метил-4,2-пиррол]карбонилимино]-бис-(1,3-нафталиндисульфонат) и 3-[(2,4-диметилпиррол-5-ил)метилен]-2-индолинон (SU5416).

Средства, которые оказывают мешающее воздействие на ключевых стадиях клеточного цикла, представляют собой соединения, которые могут ингибировать протеинкиназы, которые передают сигналы на ключевых стадиях клеточного цикла, тем самым сенсибилизируя раковые клетки по отношению к средствам, повреждающим ДНК. Такие средства включают ингибиторы ATR, ATM, киназ Chk1 и Chk2 и ингибиторы киназы cdk и cdc и их предпочтительными примерами являются 7-гидроксистауроспорин, флавопиридол, CYC202 (циклоцел) и BMS-387032.

Ингибиторы пролиферации клеток и передачи сигналов жизнеспособности могут представлять собой фармацевтические средства, которые могут ингибировать рецепторы поверхностей клеток и передачу каскадов сигналов в прямом направлении от этих рецепторов поверхностей клеток. Такие средства включают ингибиторы ингибиторов EGFR (например, гефитиниб и эрлотиниб), ингибиторы ERB-2 (например, трастузумаб), ингибиторы IGFR, ингибиторы цитокиновых рецепторов, ингибиторы MET, ингибиторы PI3K (например, LY294002), серин/треонинкиназ (включая, но не ограничиваясь только ими, ингибиторы Akt, такие как описанные в WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 и WO 02/083138), ингибиторы киназы Raf (например, BAY-43-9006), ингибиторы MEK (например, CI-1040 и PD-098059) и

ингибиторы mTOR (например, Wyeth CCI-779). Такие средства включают небольшие молекулы-ингибиторы и антагонисты антител.

Средства, индуцирующие апоптоз, включают активаторы рецепторов группы TNF (включая рецепторы TRAIL).

В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения типичные средства, применимые в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, для лечения рака, включают, например, иринотекан, топотекан, гемцитабин, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, таксаны, тезацитабин, циклофосфамид, алкалоиды барвинка, иматиниб (глеевек), антрациклины, ритуксимаб, трастузумаб, а также другие противораковые химиотерапевтические средства.

Указанные выше соединения, применяющиеся в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно использовать в терапевтических количествах, как это указано в публикации *Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993)*, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки, или в таких терапевтически применимых количествах, которые должны быть известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и другие противораковые средства можно вводить в рекомендованной максимальной клинической дозировке или в меньших дозах. Величины доз активных соединений в композициях предпочтительных вариантов осуществления могут меняться так, чтобы обеспечить необходимое терапевтическое воздействие в соответствии с путем введения, тяжестью заболевания и реакцией пациента. Комбинацию можно вводить в виде отдельных композиций или в виде разовой дозированной формы, содержащей оба средства. При введении в виде комбинации лекарственные средства можно приготовить в виде отдельных композиций, которые вводят одновременно или в разные моменты времени, или лекарственные средства можно вводить в виде одной композиции.

Антиэстрогены, такие как тамоксифен, подавляют рост рака молочной железы, вызывая остановку клеточного цикла, для которой необходимо воздействие ингибитора p27Kip клеточного цикла. Недавно показано, что активация пути киназы Ras-Raf-MAP меняет состояние фосфорилирования p27Kip, так что ослабляется его ингибирующее воздействие при остановке клеточного цикла, что способствует резистентности к антиэстрогенам (Donovan et al., *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Как показано в публикации Donovan et al., ингибирование сигнального пути MAPK путем лечения ингибитором MEK меняет состояние фосфорилирования p27 в случае стойких к гормону линий клеток рака молочной железы и тем самым восстанавливает чувствительность к гормону. В соответствии с этим в одном варианте осуществления соединения формул (I) и (II) можно использовать для лечения зависящих от гормонов типов рака, таких как рак молочной и предстательной железы, путем устранения стойкости к гормонам, обычно наблюдающейся для этих типов рака при использовании обычных противораковых средств.

При раковых заболеваниях крови, таких как хронический миелолейкоз (ХМЛ), транслокация хромосом ответственна за конститутивно активированную BCR-Ab1 тирозинкиназу. Страдающие этими заболеваниями пациенты реагируют на глеевек, небольшую молекулу - ингибитор тирозинкиназы, вследствие ингибирования активности киназы Ab1. Однако на прогрессирующей стадии заболевания многие пациенты сначала реагируют на глеевек, но затем происходит рецидив вследствие приводящих к резистентности мутаций в домене киназы Ab1. Исследования *in vitro* показали, что для оказания воздействия BCR-Ab1 используется пути киназы Ras-Raf. Кроме того, ингибирование на том же пути более одной киназы приводит к дополнительной защите от мутаций, приводящих к резистентности. В соответствии с этим в другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формул (I) и (II) применяют в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным средством, таким как глеевек, для лечения раковых заболеваний крови, таких как хронический миелолейкоз (ХМЛ), с целью обращения или предупреждения резистентности по меньшей мере к одному дополнительному средству.

Настоящее изобретение будет легче понять с использованием приведенных ниже примеров, которые представлены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Типичные боковые цепи для использования в соединениях в последующих примерах обычно можно получить по следующим методикам.

Примеры

В приведенных ниже примерах соединения, соответствующие предпочтительным вариантам осуществления, синтезировали по методикам, описанным в настоящем изобретении, или по другим методикам, которые известны в данной области техники.

Соединения и/или промежуточные продукты характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографической системы Waters Millenium с модулем разделения 2695 (Milford, MA). Использовали аналитические колонки с обращенной фазой Phenomenex Luna C18 -5 мкм, 4,6×50 мм, выпускающиеся фирмой Alltech (Deerfield, IL). Использовали элюирование в градиентном режиме (скорость потока 2,5 мл/мин), обычно начиная от смеси 5% ацетонитрил/95% вода и заканчивая 100% ацетонитрилом, в течение 10 мин. Все растворители содержали 0,1% трифтормукусной кислоты (ТФК). Соединения детектировали по поглощению в ультрафиолетовой (УФ)

области спектра при длине волны 220 или 254 нм. Использовали растворители для ВЭЖХ, выпускающиеся фирмами Burdick and Jackson (Muskegan, MI) или Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

В некоторых случаях чистоту определяли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием стеклянных или пластмассовых пластин, покрытых силикагелем, таких как, например, гибкие пластины Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Данные ТСХ легко получали путем визуального детектирования при ультрафиолетовом освещении или путем использования хорошо известной методики окрашивания парами йода или различных других методик окрашивания.

Масс-спектрометрические исследования проводили на одном из трех приборов для ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектроскопия): Waters System (Alliance HT ВЭЖХ и Micromass ZQ масс-спектрометр; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градиентный режим: 5-95% (или 35-95%, или 65-95% или 95-95%) ацетонитрил в воде с добавлением 0,05% ТФК в течение 4 мин; скорость потока 0,8 мл/мин; диапазон молекулярных масс 200-1500; разность потенциалов на конусе 20 В; температура колонки 40°C), или Waters System (ACQUITY UPLC system и ZQ 2000 system; колонка: ACQUITY UPLC HSS-C18, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; градиентный режим: 5-95% (или 35-95%, или 65-95% или 95-95%) ацетонитрил в воде с добавлением 0,05% ТФК в течение 1,3 мин; скорость потока 1,2 мл/мин; диапазон молекулярных масс 150-850; потенциалов на конусе 20 В; температура колонки 50°C) или Hewlett Packard System (Series 1100 ВЭЖХ; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градиентный режим: 5-95% ацетонитрил в воде с добавлением 0,05% ТФК в течение 4 мин; скорость потока 0,8 мл/мин; диапазон молекулярных масс 150-850; разность потенциалов на конусе 50 В; температура колонки 30°C). Все приведенные массы относятся к протонированным исходным ионам.

Исследования с помощью ГХ (газовая хроматография)/МС (масс-спектрометрия) проводили на приборе Hewlett Packard (HP6890 Series газовый хроматограф с селективным по массе детектором 5973; инжектируемый объем: 1 мкл; начальная температура колонки: 50°C; конечная температура колонки: 250°C; время линейного повышения: 20 мин; скорость потока газа: 1 мл/мин; колонка: 5% фенилметилсилоксан, Model No. HP 190915-443, размеры: 30,0×25×0,25 м).

Исследования с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили для некоторых соединений на приборе Varian 300 МГц ЯМР (Palo Alto, CA). В качестве стандарта использовали триметилсилан или известный химический сдвиг растворителя. Некоторые образцы соединений исследовали при повышенных температурах (например, 75°C), чтобы повысить растворимость образца.

Чистоту некоторых соединений исследовали с помощью элементного анализа (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Температуры плавления определяли на приборе Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

Препаративные разделения проводили с помощью хроматографической системы Flash 40 и KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) или с помощью колоночной фланш-хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш) в качестве насадки, или с помощью ВЭЖХ с использованием Waters 2767 Sample Manager, C-18 колонки с обращенной фазой, 30×50 мм, скорость потока 75 мл/мин. Типичными растворителями, использованными для системы Flash 40 Biotage и фланш-хроматографии, являлись дихлорметан, метанол, этилацетат, гексан, ацетон, водный раствор аммиака (или гидроксид аммония) и триэтиламин. Типичными растворителями, использованными для ВЭЖХ с обращенной фазой, являлись ацетонитрил в разных концентрациях и вода с добавлением 0,1% трифтормускусной кислоты.

Следует понимать, что органические соединения, соответствующие предпочтительным вариантам осуществления, могут обладать таутомерией. Поскольку химические структуры в настоящем изобретении могут представлять только одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления включают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается вариантами осуществления, представленными в настоящем изобретении для иллюстрации, а включает все его формы, соответствующие объему приведенного выше описания.

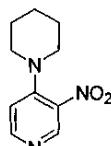
В примерах, приведенных ниже, а также во всем настоящем изобретении представленные ниже аббревиатуры обладают указанными значениями. Термины, для которых не приведены определения, обладают общепринятыми значениями.

Аббревиатуры.

ДАСТ	(диэтиламино)трифторид серы
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	диизопропилэтиламин
ДМА	диметилацетамид
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМФ	N,N-диметилформамид
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ЭДХ	этилдиметиламинопропилазодикарбоксилатгидрохлорид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HOAT	гидроксиазабензотриазол
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
КТ	комнатная температура
TDMSCl	трет-бутилдиметилсилхлорид
ТЭА	триэтиламин
ТГФ	тетрагидрофуран
нас.	насыщенный

Пример 1.

Синтез 3-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пиридина



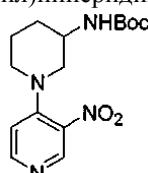
Раствор 4-хлор-3-нитропиридина (1,0 экв.) и пиперидина (2,0 экв.) в этаноле при концентрации 0,5 М перемешивали при КТ в течение 48 ч, затем этанол удаляли в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc (300 мл) и Na₂CO₃(нас.) (75 мл), затем промывали с помощью H₂O (50 мл) и NaCl(нас.) (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме и получали 3-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пиридин (95%).

ЖХМС (m/z): 207,7 (MH⁺); ЖХ R_t=1,60 мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,7, 1H), 6,84 (d, J=6,3, 1H), 3,18-3,21 (m, 4H), 1,64-1,78 (m, 6H).

Пример 2.

Синтез трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

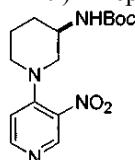


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, 3-N-Вос-аминопиперидина и диизопропилэтиламина, получали трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (89%).

ЖХМС (m/z): 323,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,13 мин.

Пример 3.

Синтез (R)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

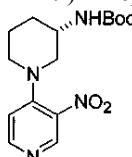


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридины, (R)-3-N-Вос-аминопиперидина и дизопропилэтиламина, получали (R)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 323,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,13 мин.

Пример 4.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

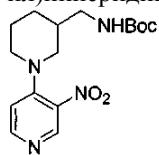


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридины, (S)-3-N-Вос-аминопиперидина и дизопропилэтиламина, получали (S)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 323,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,13 мин.

Пример 5.

Синтез трет-бутил-(1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамата



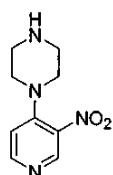
По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридины, трет-бутилпиперидин-3-илметилкарбамата и дизопропилэтиламина, получали трет-бутил-(1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 336,9 (MH⁺); ЖХ R_t=2,27 мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,63 (bs, 1H), 3,28-3,46 (m, 2H), 2,89-3,15 (m, 3H), 2,69-2,86 (m, 1H), 1,55-1,99 (m, 5H), 1,45 (s, 9H).

Пример 6.

Синтез 1-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазина



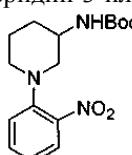
По методике, приведенной в примере 1, используя 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридины и 10 экв. пиперазина, получали трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин (99%).

ЖХМС (m/z): 208,6 (MH⁺); ЖХ R_t=0,42 мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,0, 1H), 6,85 (d, J=6,0, 1H), 3,20-3,23 (m, 4H), 3,00-3,03 (m, 4H).

Пример 7.

Синтез трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

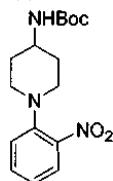


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитробензол (1,0 экв.), 3-N-Вос-аминопиперидин (1,0 экв.) и ДИЭА (2,0 экв.) в EtOH нагревали при 50°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (85%).

ЖХМС (m/z): 322,2 (MH⁺); ЖХ R_t=3,23 мин.

Пример 8.

Синтез трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

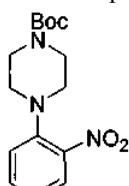


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитробензол (1,0 экв.), 4-N-Вос-аминопиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в EtOH нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (100%).

ЖХМС (m/z): 322,2 (MH⁺); ЖХ R_t=3,15 мин.

Пример 9.

Синтез трет-бутил-4-(2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилата

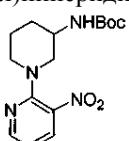


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитробензол (1,0 экв.), 1-Вос-пiperазин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в EtOH нагревали при 55°C в течение 72 ч и получали трет-бутил-4-(2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (100%).

ЖХМС (m/z): 308,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,25 мин.

Пример 10.

Синтез трет-бутил-1-(3-нитропиридин-2-ил)пиперидин-3-илкарбамата

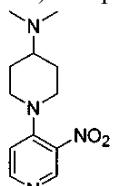


По методике, приведенной в примере 1, используя 2-хлор-3-нитропиридин (1,0 экв.), 3-N-Вос-аминопиперидин (1,2 экв.) и ДИЭА (2,0 экв.), получали трет-бутил-1-(3-нитропиридин-2-ил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 323,2 (MH⁺); ЖХ R_t=3,00 мин.

Пример 11.

Синтез N,N-диметил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-4-амина

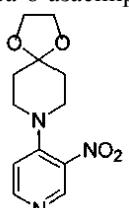


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-диметиламинопиперидин, получали N,N-диметил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-4-амин.

ЖХМС (m/z): 251,2 (MH⁺).

Пример 12.

Синтез 8-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана

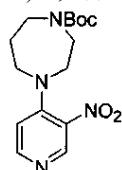


По методике, приведенной в примере 1, используя 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан, получали 8-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан.

ЖХМС (m/z): 266,2 (MH⁺).

Пример 13.

Синтез трет-бутил-4-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата

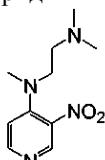


По методике, приведенной в примере 1, используя 1-Вос-гомопиперазин, получали трет-бутил-4-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 293,3 (MH⁺).

Пример 14.

Синтез N¹,N¹,N²-trimethyl-N²-(3-nitropyridin-4-yl)ethan-1,2-diamina

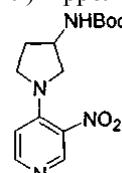


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитропиридин (1,0 экв.), N¹,N¹,N²-trimethylethan-1,2-диамин (2,0 экв.) и ДИЭА (2,0 экв.) в EtOH, получали N¹,N¹,N²-trimethyl-N²-(3-нитропиридин-4-ил)этан-1,2-диамин, который концентрировали и использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 225,1 (MH⁺); ЖХ R_t=0,574 мин.

Пример 15.

Синтез трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата

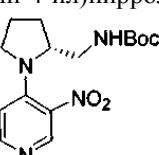


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитропиридин (1,0 экв.), трет-бутилпирролидин-3-илкарбамат (2,0 экв.) и ДИЭА (2,0 экв.) в EtOH, получали трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 309,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,922 мин.

Пример 16.

Синтез (R)-трет-бутил-[1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-2-ил]метилкарбамата

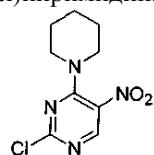


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитропиридин (1,0 экв.), (R)-пирролидин-2-илметанамин (2,0 экв.) и ДИЭА (2,0 экв.) в EtOH, получали (R)-трет-бутил-[1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-2-ил]метилкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 323,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,855 мин.

Пример 17.

Синтез 2-хлор-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пириимидина

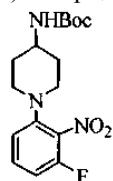


По методике, приведенной в примере 1, 2,4-дихлор-5-нитропириимидин (1,0 экв.) и пиперидин (2,0 экв.) в EtOH выдерживали при температуре от 0°C до КТ и после промывания 1 M раствором лимонной кислоты и 1 M раствором HCl (для удаления примеси бис-продукта) получали 2-хлор-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пириимидин (67%).

ЖХМС (m/z): 242,9 (MH⁺); ЖХ R_t=4,09 мин.

Пример 18.

Синтез трет-бутил-1-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

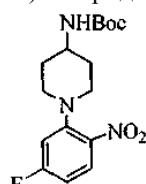


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 2,6-дифторнитробензола, 4-(N-Вос-амино)пиперидина и ТЭА в EtOH, получали трет-бутил-1-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 340,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,30 мин.

Пример 19.

Синтез трет-бутил-1-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

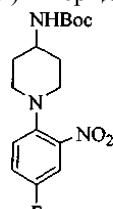


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 1,3-дифтор-4-нитробензола, 4-(N-Вос-амино)пиперидина и ТЭА, получали трет-бутил-1-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 340,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,24 мин.

Пример 20.

Синтез трет-бутил-1-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

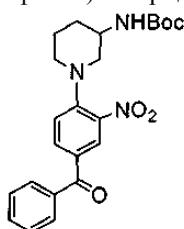


По методике, приведенной в примере 1, 2,5-дифторнитробензол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,4 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение ночи и получали трет-бутил-1-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (97%).

ЖХМС (m/z): 340,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,28 мин.

Пример 21.

Синтез трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

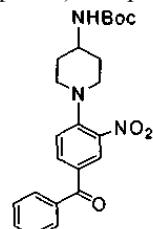


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитробензофенон (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,1 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в NMP, получали трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 426,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,49 мин.

Пример 22.

Синтез трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата



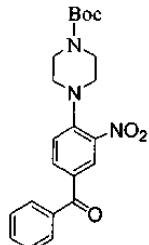
По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитробензофенон (1,0 экв.), 4-(N-Вос-

амино)пиперидин (1,1 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в НМР, получали трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 426,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,46 мин.

Пример 23.

Синтез трет-бутил-4-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата

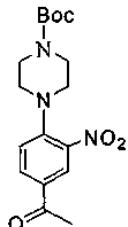


По методике, приведенной в примере 1, используя 4-хлор-3-нитробензофенон (1,0 экв.), 1-Вос-пиперазин (1,1 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в НМР, получали трет-бутил-4-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (93%).

ЖХМС (m/z): 412,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,59 мин.

Пример 24.

Синтез трет-бутил-4-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата

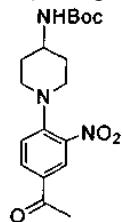


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроацетофенон (1,0 экв.), 1-Вос-пиперазин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение ночи и получали трет-бутил-4-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (99%).

ЖХМС (m/z): 350,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,06 мин.

Пример 25.

Синтез трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

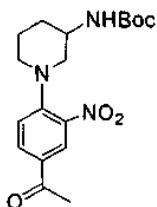


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроацетофенон (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение ночи и получали трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 364,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,99 мин.

Пример 26.

Синтез трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

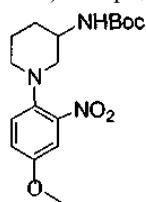


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроацетофенон (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение ночи и получали трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 364,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,03 мин.

Пример 27.

Синтез трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

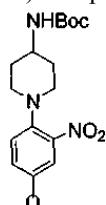


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроанизол (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 60°C в течение 72 ч и получали трет-бутил-1-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (50%).

ЖХМС (m/z): 352,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,27 мин.

Пример 28.

Синтез трет-бутил-1-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

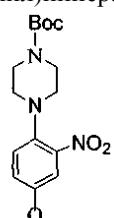


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроанизол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 60°C в течение 72 ч и получали трет-бутил-1-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (75%).

ЖХМС (m/z): 352,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,22 мин.

Пример 29.

Синтез трет-бутил-4-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата

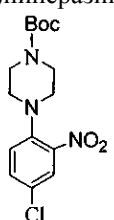


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитроанизол (1,0 экв.), 1-Вос-пиперазин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) в НМР нагревали при 100°C в течение 16 ч и получали трет-бутил-4-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (50%).

ЖХМС (m/z): 338,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,37 мин.

Пример 30.

Синтез трет-бутил-4-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата

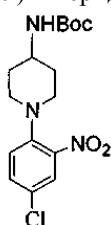


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-1-фтор-2-нитробензола, 1-Вос-пиперазина и ТЭА, получали трет-бутил-4-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (95%).

ЖХМС (m/z): 342,0 (M⁺); ЖХ R_t=3,50 мин.

Пример 31.

Синтез трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата



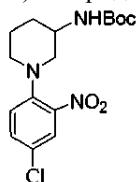
По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-1-фтор-2-нитробензола, 4-N-

Вос-аминопиперидина и ТЭА, получали трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 356,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,43 мин.

Пример 32.

Синтез трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

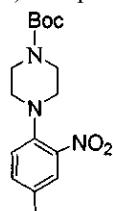


По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-1-фтор-2-нитробензола, 3-(N-Вос-амино)пиперидина и ТЭА, получали трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (97%).

ЖХМС (m/z): 356,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,47 мин.

Пример 33.

Синтез трет-бутил-4-(4-метил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилата

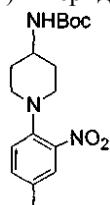


По методике, приведенной в примере 1, 4-фтор-3-нитротолуол (1,0 экв.), 1-Вос-пiperазин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-4-(4-метил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (90%).

ЖХМС (m/z): 322,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,46 мин.

Пример 34.

Синтез трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

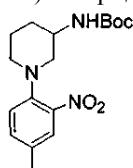


По методике, приведенной в примере 1, 4-фтор-3-нитротолуол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (87%).

ЖХМС (m/z): 336,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,32 мин.

Пример 35.

Синтез трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

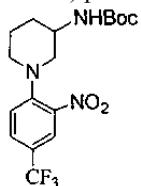


По методике, приведенной в примере 1, 4-фтор-3-нитротолуол (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (87%).

ЖХМС (m/z): 336,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,41 мин.

Пример 36.

Синтез трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-илкарбамата

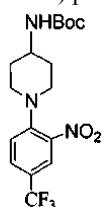


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 1 ч и получали трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-илкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 390,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,58 мин.

Пример 37.

Синтез трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата

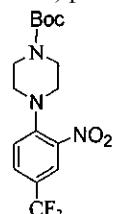


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 1 ч и получали трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат (99%).

ЖХМС (m/z): 390,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,51 мин.

Пример 38.

Синтез трет-бутил-4-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пiperазин-1-карбоксилата

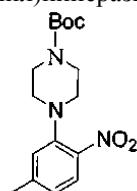


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол (1,0 экв.), 1-Вос-пiperазин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 1 ч и получали трет-бутил-4-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пiperазин-1-карбоксилат (99%).

ЖХМС (m/z): 376,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,58 мин.

Пример 39.

Синтез трет-бутил-4-(5-метил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилата

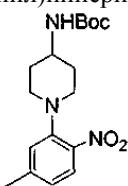


По методике, приведенной в примере 1, 3-фтор-4-нитротолуол (1,0 экв.), 1-Вос-пiperазин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-4-(5-метил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (97%).

ЖХМС (m/z): 322,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,43 мин.

Пример 40.

Синтез трет-бутил-1-(5-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата



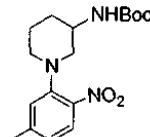
По методике, приведенной в примере 1, 3-фтор-4-нитротолуол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-

(5-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат (97%).

ЖХМС (m/z): 336,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,32 мин.

Пример 41.

Синтез трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

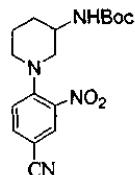


По методике, приведенной в примере 1, 3-фтор-4-нитротолуол (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,2 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (98%).

ЖХМС (m/z): 336,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,40 мин.

Пример 42.

Синтез трет-бутил-1-(4-циано-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамата

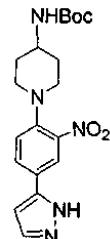


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитробензонитрил (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пиперидин (1,0 экв.) и ДИЭА (2,4 экв.) нагревали при 55°C в течение 24 ч и получали трет-бутил-1-(4-циано-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 347,2 (MH⁺); ЖХ R_t=3,06 мин.

Пример 43.

Синтез трет-бутил-1-(2-нитро-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата

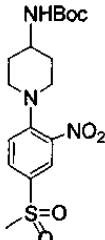


По методике, приведенной в примере 1, 5-(4-хлор-3-нитрофенил)-1Н-пиразол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,1 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 24 ч и получали трет-бутил-1-(2-нитро-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 388,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,84 мин.

Пример 44.

Синтез трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамата

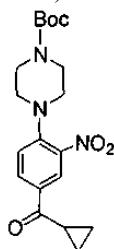


По методике, приведенной в примере 1, 1-фтор-4-(метилсульфонил)-2-нитробензол (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пиперидин (1,1 экв.) и ТЭА (2,0 экв.) нагревали при 55°C в течение 24 ч и получали трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 400,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,83 мин.

Пример 45.

Синтез трет-бутил-4-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилата

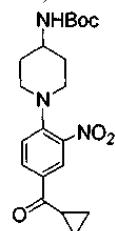


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитрофенилциклогексилкетон (1,0 экв.), 1-Вос-пiperазин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-4-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат (98%).

ЖХМС (m/z): 376,1 (M⁺); ЖХ R_f=3,33 мин.

Пример 46.

Синтез трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperидин-4-илкарбамата

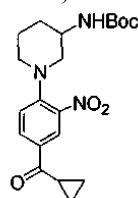


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитрофенилциклогексилкетон (1,0 экв.), 4-(N-Вос-амино)пiperидин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 390,1 (M⁺); ЖХ R_f=3,25 мин.

Пример 47.

Синтез трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperидин-3-илкарбамата

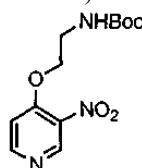


По методике, приведенной в примере 1, 4-хлор-3-нитрофенилциклогексилкетон (1,0 экв.), 3-(N-Вос-амино)пiperидин (1,2 экв.) и ТЭА (1,5 экв.) нагревали при 55°C в течение 48 ч и получали трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пiperидин-3-илкарбамат (96%).

ЖХМС (m/z): 390,1 (M⁺); ЖХ R_f=3,28 мин.

Пример 48.

Синтез трет-бутил-2-(3-нитропиридин-4-илокси)этилкарбамата



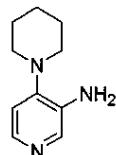
К охлажденному (0°C) раствору трет-бутил-2-гидроксиэтилкарбамата (1,1 экв.) в ТГФ добавляли NaN (1,3 экв.), перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли 4-хлор-3-нитропиридин (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, выливали в холодную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂CO₃, фильтровали, концентрировали и получали трет-бутил-2-(3-нитропиридин-4-илокси)этилкарбамат.

ЖХМС (m/z): 284,1 (M⁺); ЖХ R_f=2,09 мин.

Методика 2.

Пример 49.

Синтез 4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина



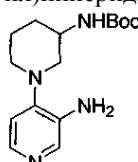
К раствору 3-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пиридина (1,0 экв.) в этаноле при концентрации 0,1 М добавляли 10% палладий на угле (0,1 экв.). Полученный гетерогенный раствор помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 15 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита, элюируя метанолом. Летучие компоненты удаляли в вакууме и получали 4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин (93%) в виде масла.

ЖХМС (m/z): 178,0 (MH^+); ЖХ $R_t=1,68$ мин.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, $J=5,4$, 1H), 6,78 (d, $J=5,1$, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 4H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,58-1,64 (m, 2H).

Пример 50.

Синтез трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

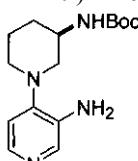


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (65%).

ЖХМС (m/z): 293,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,10$ мин.

Пример 51.

Синтез (R)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

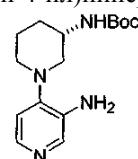


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), (R)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали (R)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (89%).

ЖХМС (m/z): 293,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,08$ мин.

Пример 52.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

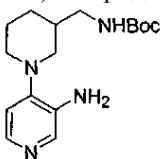


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), (S)-трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (78%).

ЖХМС (m/z): 293,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,08$ мин.

Пример 53.

Синтез трет-бутил-(1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамата



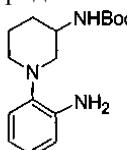
По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-(1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-(1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамат (72%).

ЖХМС (m/z): 307,2 (MH^+); ЖХ $R_t=2,28$ мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,68 (bs, 2H), 3,04-3,28 (m, 4H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 1,77-1,93 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Пример 54.

Синтез трет-бутил-1-(2-аминофенил)пиперидин-3-илкарбамата

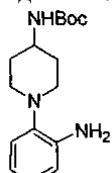


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-аминофенил)пиперидин-3-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 292,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,17 мин.

Пример 55.

Синтез трет-бутил-1-(2-аминофенил)пиперидин-4-илкарбамата

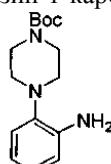


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-аминофенил)пиперидин-4-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 292,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,13 мин.

Пример 56.

Синтез трет-бутил-4-(2-аминофенил)пiperазин-1-карбоксилата

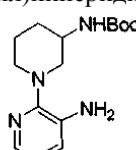


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат восстанавливали в течение 2 ч и получали трет-бутил-4-(2-аминофенил)пiperазин-1-карбоксилат (99%).

ЖХМС (m/z): 278,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,22 мин.

Пример 57.

Синтез трет-бутил-1-(3-аминопиридин-2-ил)пиперидин-3-илкарбамата

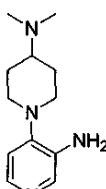


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(3-нитропиридин-2-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(3-аминопиридин-2-ил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 293,2 (MH⁺); ЖХ R_t=1,87 мин.

Пример 58.

Синтез 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина

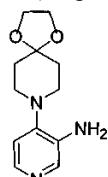


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), N,N-диметил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-4-амин восстанавливали и получали 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин.

ЖХМС (m/z): 221,2 (MH⁺).

Пример 59.

Синтез 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-амина

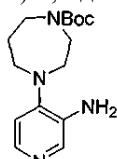


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), 8-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан восстанавливали и получали 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-амин.

ЖХМС (m/z): 236,2 (M⁺).

Пример 60.

Синтез трет-бутил-4-(3-аминопиридин-4-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата

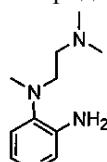


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(3-нитропиридин-4-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат восстанавливали и получали трет-бутил-4-(3-аминопиридин-4-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 293,3 (M⁺).

Пример 61.

Синтез N⁴-[2-(диметиламино)этил]-N⁴-метилпиридин-3,4-диамина

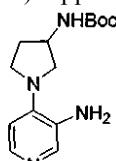


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), N¹,N¹,N²- trimetil-N²-(3-нитропиридин-4-ил)этан-1,2-диамин восстанавливали и получали N⁴-[2-(диметиламино)этил]-N⁴-метилпиридин-3,4-диамин. Соединение концентрировали и использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 195,2 (M⁺); ЖХ R_t=0,31 мин.

Пример 62.

Синтез трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата

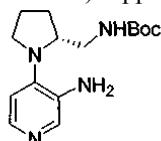


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат. Соединение концентрировали и использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 279,1 (M⁺); ЖХ R_t=1,75 мин.

Пример 63.

Синтез (R)-трет-бутил-[1-(3-аминопиридин-4-ил)пирролидин-2-ил]метилкарбамата

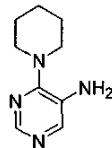


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), (R)-трет-бутил-[1-(3-нитропиридин-4-ил)пирролидин-2-ил]метилкарбамат восстанавливали и получали (R)-трет-бутил-[1-(3-аминопиридин-4-ил)пирролидин-2-ил]метилкарбамат. Соединение концентрировали и использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 293,1 (M⁺); ЖХ R_t=1,79 мин.

Пример 64.

Синтез 4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-амина

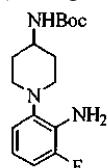


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), 2-хлор-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)пиримидин восстанавливали и получали 4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-амин в виде гидрохлорида (100%).

ЖХМС (m/z): 179,0 (MH^+); ЖХ R_t =1,51 мин.

Пример 65.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-3-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамата

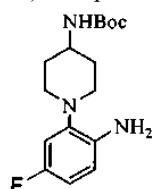


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 75 мин и получали трет-бутил-1-(2-амино-3-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 310,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,64 мин.

Пример 66.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-5-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамата

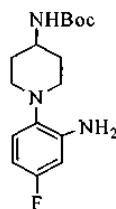


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 75 мин и получали трет-бутил-1-(2-амино-5-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамат (97%).

ЖХМС (m/z): 310,1 (MH^+); ЖХ R_t =2,25 мин.

Пример 67.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамата

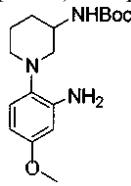


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-фторфенил)пиперидин-4-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 310,1 (MH^+); ЖХ R_t =2,36 мин.

Пример 68.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-метоксифенил)пиперидин-3-илкарбамата

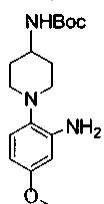


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали в течение 24 ч и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-метоксифенил)пиперидин-3-илкарбамат (25%).

ЖХМС (m/z): 322,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,27 мин.

Пример 69.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-метоксифенил)пиперидин-4-илкарбамата

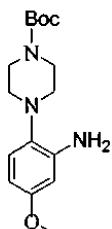


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-метокси-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 24 ч, получали трет-бутил-1-(2-амино-4-метоксифенил)пиперидин-4-илкарбамат (50%).

ЖХМС (m/z): 322,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,16 мин.

Пример 70.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-4-метоксифенил)пiperазин-1-карбоксилата

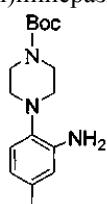


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(4-метокси-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат восстанавливали в течение 24 ч, получали трет-бутил-4-(2-амино-4-метоксифенил)пiperазин-1-карбоксилат (20%).

ЖХМС (m/z): 308,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,35 мин.

Пример 71.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилата

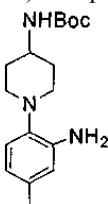


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(4-метил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат восстанавливали в течение 2 ч и получали трет-бутил-4-(2-амино-4-метилфенил)пiperазин-1-карбоксилат (93%).

ЖХМС (m/z): 292,1 (MH^+); ЖХ R_t =2,33 мин.

Пример 72.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-метилфенил)пиперидин-4-илкарбамата

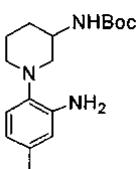


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 2 ч и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-метилфенил)пиперидин-4-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 306,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,22 мин.

Пример 73.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-метилфенил)пиперидин-3-илкарбамата

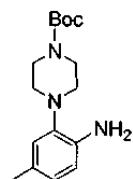


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали в течение 2 ч и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-метилфенил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 306,2 (M⁺); ЖХ R_t=2,30 мин.

Пример 74.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-5-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилата

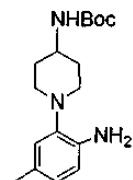


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(5-метил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат восстанавливали и получали трет-бутил-4-(2-амино-5-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (90%).

ЖХМС (m/z): 292,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,29 мин.

Пример 75.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-5-метилфенил)пиперидин-4-илкарбамата

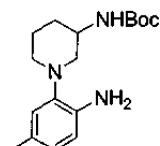


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(5-метил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 1 ч и получали трет-бутил-1-(2-амино-5-метилфенил)пиперидин-4-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 306,2 (M⁺); ЖХ R_t=2,25 мин.

Пример 76.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-5-метилфенил)пиперидин-3-илкарбамата

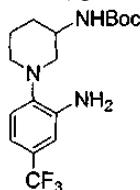


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(5-метил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали в течение 1 ч и получали трет-бутил-1-(2-амино-5-метилфенил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 306,2 (M⁺); ЖХ R_t=2,29 мин.

Пример 77.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-илкарбамата

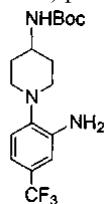


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-илкарбамат в MeOH восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 360,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,30 мин.

Пример 78.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата

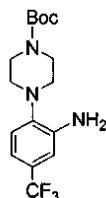


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат в MeOH восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат (97%).

ЖХМС (m/z): 360,1 (MH^+); ЖХ R_t =3,20 мин.

Пример 79.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пiperазин-1-карбоксилата

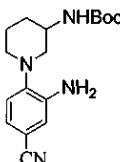


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-4-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)пiperазин-1-карбоксилат в MeOH восстанавливали и получали трет-бутил-4-(2-амино-4-(трифторметил)фенил)пiperазин-1-карбоксилат (99%).

ЖХМС (m/z): 346,1 (MH^+); ЖХ R_t =3,38 мин.

Пример 80.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-цианофенил)пиперидин-3-илкарбамата

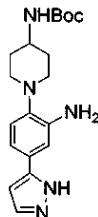


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-циано-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-цианофенил)пиперидин-3-илкарбамат (95%).

ЖХМС (m/z): 317,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,92 мин.

Пример 81.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата

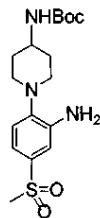


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(2-нитро-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат (87%).

ЖХМС (m/z): 258,1 (MH^+); ЖХ R_t =2,15 мин.

Пример 82.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата



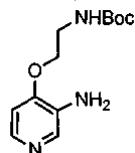
По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-1-(4-(метилсульфонил)-2-

нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат (76%).

ЖХМС (m/z): 370,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,52 мин.

Пример 83.

Синтез трет-бутил-2-(3-аминопиридин-4-илокси)этилкарбамата



По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-2-(3-нитропиридин-4-илокси)этилкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-2-(3-аминопиридин-4-илокси)этилкарбамат.

ЖХМС (m/z): 254,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,76 мин.

Методика 3.

Пример 84.

Синтез трет-бутил-3-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамата

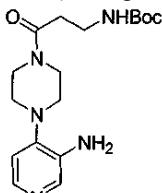


Раствор, содержащий по 1 экв. 1-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазина, N-Вос-бета-аланина, НОАТ и ЭДХ в ДХМ, при концентрации 0,1 М перемешивали в течение 16 ч. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O, Na₂CO₃(нас.) и NaCl_(нас.), сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме, получали трет-бутил-3-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 379,9 (MH⁺); ЖХ R_t=1,92 мин.

Пример 85.

Синтез трет-бутил-3-(4-(3-аминопиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамата

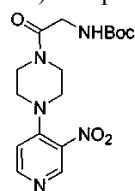


По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-3-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-3-(4-(3-аминопиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат (выход 99%).

ЖХМС (m/z): 349,9 (MH⁺); ЖХ R_t=1,84 мин.

Пример 86.

Синтез трет-бутил-2-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-2-оксоэтилкарбамата

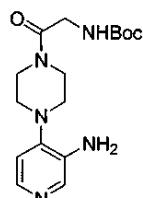


По методике, приведенной в примере 84 (методика 3), 1-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин вводили в реакцию сочетания с N-Вос-глицином и получали трет-бутил-2-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-2-оксоэтилкарбамат (выход 99%).

ЖХМС (m/z): 365,8 (MH⁺); ЖХ R_t=1,81 мин.

Пример 87.

Синтез трет-бутил-2-(4-(3-аминопиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-2-оксоэтилкарбамата



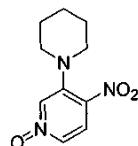
По методике, приведенной в примере 49 (методика 2), трет-бутил-2-(4-(3-нитропиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-2-оксоэтилкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-2-(4-(3-аминопиридин-4-ил)пiperазин-1-ил)-2-оксоэтилкарбамат (выход 88%).

ЖХМС (m/z): 335,8 (MH⁺); ЖХ R_t=1,79 мин.

Методика 4.

Пример 88.

Синтез 4-нитро-3-(пиперидин-1-ил)пиридин-1-оксида

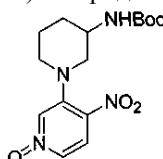


Раствор 3-бром-4-нитропиридин-N-оксида (1,0 экв.) и пиперидина (2,0 экв.) в этаноле при концентрации 0,2 М кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения этанол удаляли в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и Na₂CO₃(нас.) и затем промывали с помощью H₂O и NaCl_(нас.), сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме и получали 4-нитро-3-(пиперидин-1-ил)пиридин-1-оксид (92%).

ЖХМС (m/z): 224,0 (MH⁺); ЖХ R_t=2,48 мин.

Пример 89.

Синтез трет-бутил-1-(4-нитропиридин-3-ил)пiperидин-3-илкарбамата



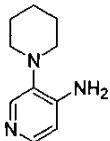
По методике, приведенной в примере 88 (методика 4), используя по 1 экв. 3-бром-4-нитропиридин-N-оксида, 3-N-Вос-аминопиперидина и дизопропилэтиламина, получали трет-бутил-1-(4-нитропиридин-3-ил)пiperидин-3-илкарбамат (65%).

ЖХМС (m/z): 339,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,88 мин.

Методика 5.

Пример 90.

Синтез 3-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-амина

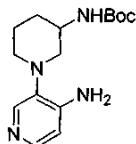


К раствору 4-нитро-3-(пиперидин-1-ил)пиридин-1-оксида (1,0 экв.) в этаноле при концентрации 0,1 М добавляли 10% палладий на угле (0,1 экв.). Полученный гетерогенный раствор помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 15 ч. Анализ с помощью ЖХ/МС показал, что восстановление нитрогруппы до аминогруппы произошло, но в смеси все еще присутствовал N-оксид. Повторно добавляли 10% палладий на угле (0,2 экв.) и реакционную колбу повторно присоединяли к баллону с водородом. После перемешивания смеси в течение 24 ч повторно добавляли 10% палладий на угле (0,2 экв.) и реакционную колбу повторно присоединяли к баллону с водородом. После перемешивания смеси в течение еще 3 дней ее фильтровали через слой целита, элюируя метанолом. Летучие компоненты удаляли в вакууме и получали 3-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-амин (73%).

ЖХМС (m/z): 178,0 (MH⁺); ЖХ R_t=1,66 мин.

Пример 91.

Синтез трет-бутил-1-(4-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-илкарбамата



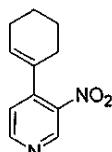
По методике, приведенной в примере 90 (методика 5), 1 экв. трет-бутил-1-(4-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-илкарбамата в смеси этанол/этилацетат 1:1 выдерживали при давлении, равном 30 фунт-сила/дюйм², в течение 72 ч и получали трет-бутил-1-(4-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-илкарбамат (79%).

ЖХМС (m/z): 293,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,14 мин.

Методика 6.

Пример 92.

Синтез 4-циклогексенил-3-нитропиридины

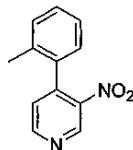


Раствор 4-хлор-3-нитропиридина (1 экв.), циклогексенилбороновой кислоты (1,7 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,05 экв.) в смеси 3:1 ДМЭ/2 М Na₂CO₃ при концентрации 0,1 М нагревали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и H₂O, промывали с помощью NaCl_(нac.), сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме. Вещество очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (элюент: 20% EtOAc/гексаны) и получали 4-циклогексенил-3-нитропиридин (82%).

ЖХМС (m/z): 205,0 (MH⁺); ЖХ R_t=3,84 мин.

Пример 93.

Синтез 3-нитро-4-ортотолилпиридин



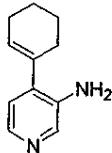
По методике, приведенной в примере 92 (методика 6), ортотолилбороновую кислоту обрабатывали в течение 3 ч и получали 3-нитро-4-ортотолилпиридин (88%).

ЖХМС (m/z): 215,1 (MH⁺); ЖХ R_t=3,58 мин.

Методика 7.

Пример 94.

Синтез 4-циклогексенилпиридин-3-амина

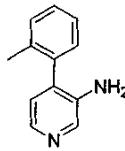


Гетерогенный раствор 4-циклогексенил-3-нитропиридина (1,0 экв.) и железа (6,0 экв.) в уксусной кислоте при концентрации 0,4 М интенсивно перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь пропускали через слой целита, элюируя с помощью MeOH. После удаления летучих компонентов в вакууме остаток растворяли в EtOAc, промывали с помощью Na₂CO₃_(нac.) и NaCl_(нac.), сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме и получали 4-циклогексенилпиридин-3-амин (99%) в виде масла.

ЖХМС (m/z): 175,0 (MH⁺); ЖХ R_t=1,86 мин.

Пример 95.

Синтез 4-ортотолилпиридин-3-амина

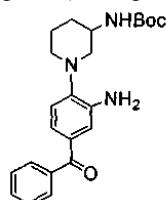


По методике, приведенной в примере 94 (методика 7), используя 3-нитро-4-ортотолилпиридин, получали 4-ортотолилпиридин-3-амин (97%).

ЖХМС (m/z): 185,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,78 мин.

Пример 96.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-3-илкарбамата

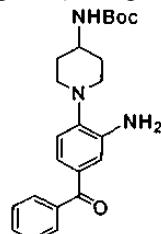


По методике 7 трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-3-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 396,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,07 мин.

Пример 97.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-4-илкарбамата

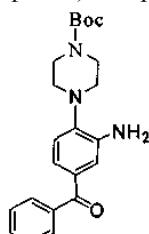


По методике 7 трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-4-илкарбамат (83%).

ЖХМС (m/z): 396,2 (M⁺); ЖХ R_t=2,81 мин.

Пример 98.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-4-бензоилфенил)пiperазин-1-карбоксилата

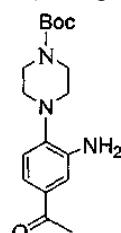


По методике 7 трет-бутил-1-(4-бензоил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-4-(2-амино-4-бензоилфенил)пiperазин-1-карбоксилат (61%).

ЖХМС (m/z): 382,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,01 мин.

Пример 99.

Синтез трет-бутил-4-(4-ацетил-2-аминофенил)пiperазин-1-карбоксилата

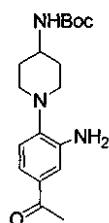


По методике 7 трет-бутил-4-(4-ацетил-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-4-(4-ацетил-2-аминофенил)пiperазин-1-карбоксилат (87%).

ЖХМС (m/z): 320,2 (M⁺); ЖХ R_t=2,58 мин.

Пример 100.

Синтез трет-бутил-1-(4-ацетил-2-аминофенил)пиперидин-4-илкарбамата

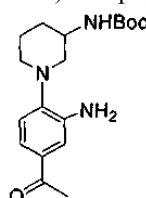


По методике 7 трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(4-ацетил-2-аминофенил)пиперидин-4-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 334,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,42 мин.

Пример 101.

Синтез трет-бутил-1-(4-ацетил-2-аминофенил)пиперидин-3-илкарбамата

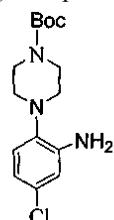


По методике 7 трет-бутил-1-(4-ацетил-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(4-ацетил-2-аминофенил)пиперидин-3-илкарбамат (88%).

ЖХМС (m/z): 334,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,49 мин.

Пример 102.

Синтез трет-бутил-4-(2-амино-4-хлорфенил)пiperазин-1-карбоксилата

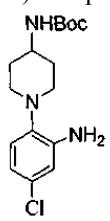


По методике 7 трет-бутил-4-(4-хлор-2-нитрофенил)пiperазин-1-карбоксилат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-4-(2-амино-4-хлорфенил)пiperазин-1-карбоксилат (80%).

ЖХМС (m/z): 312,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,85 мин.

Пример 103.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-хлорфенил)пиперидин-4-илкарбамата

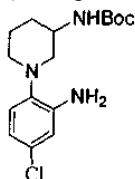


По методике 7 трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-хлорфенил)пиперидин-4-илкарбамат (68%).

ЖХМС (m/z): 326,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,67 мин.

Пример 104.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-хлорфенил)пиперидин-3-илкарбамата

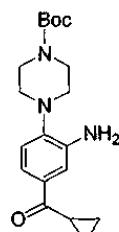


По методике 7 трет-бутил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-хлорфенил)пиперидин-3-илкарбамат (85%).

ЖХМС (m/z): 326,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,76$ мин.

Пример 105.

Синтез трет-бутил-4-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата

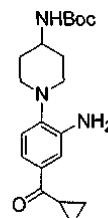


По методике 7 трет-бутил-4-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-хлорфенил)пиперидин-4-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 346,2 (MH^+); ЖХ $R_t=2,83$ мин.

Пример 106.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(циклогексанкарбонил)фенил)пиперидин-4-илкарбамата

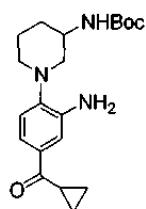


По методике 7 трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пиперидин-4-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(циклогексанкарбонил)фенил)пиперидин-4-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 360,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,65$ мин.

Пример 107.

Синтез трет-бутил-1-(2-амино-4-(циклогексанкарбонил)фенил)пиперидин-3-илкарбамата



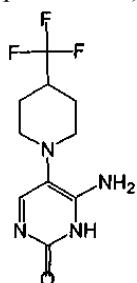
По методике 7 трет-бутил-1-(4-(циклогексанкарбонил)-2-нитрофенил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали, смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-амино-4-(циклогексанкарбонил)фенил)пиперидин-3-илкарбамат (90%).

ЖХМС (m/z): 360,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,74$ мин.

Методика 8.

Пример 108.

Синтез 6-амино-5-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пириимидин-2(1Н)-она

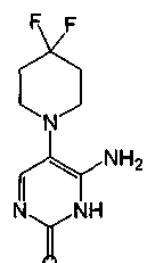


В стеклянном сосуде высокого давления объемом 125 мкл раствор 5-бромцитозина (1,0 экв.), 4-(трифторметил)пиперидина (1,25 экв.) и дизопропилэтиламина (1,25 экв.) в N-метилпирролидоне (NMP) при концентрации 0,525 М дегазировали путем пропускания аргона в течение 10 мин. Затем стеклянный автоклав герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 3 дней. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали и получали соль продукта с ТФК (трифтормуксусная кислота) в виде оранжевого плотного твердого вещества (50%).

ЖХМС (m/z): 263,0 (MH^+); ЖХ R_f =1,81 мин.

Пример 109.

Синтез 6-амино-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пириимидин-2(1Н)-она

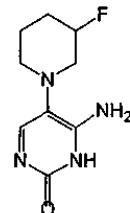


По методике 8 1 экв. 5-бромцитозина, 1,25 экв. 3-фторпиперидина и 2,5 экв. дизопропилэтиламина нагревали при 120°C в течение 2 дней и получали 6-амино-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пириимидин-2(1Н)-он в виде оранжевого плотного твердого вещества (34%).

ЖХМС (m/z): 231,0 (MH^+); ЖХ R_f =1,28 мин.

Пример 110.

Синтез 6-амино-5-(3-фторпиперидин-1-ил)пириимидин-2(1Н)-она

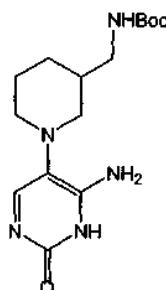


По методике 8 1 экв. 5-бромцитозина, 1,25 экв. 3-фторпиперидин и 2,5 экв. дизопропилэтиламина нагревали при 120°C в течение 2 дней и получали 6-амино-5-(3-фторпиперидин-1-ил)пириимидин-2(1Н)-он в виде оранжевого плотного твердого вещества (24%).

ЖХМС (m/z): 213,0 (MH^+); ЖХ R_f =1,07 мин.

Пример 111.

Синтез трет-бутил(1-(6-амино-2-оксо-1,2-дигидропириимидин-5-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамата



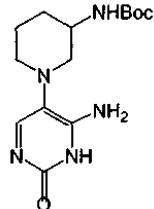
По методике 8, используя 1 экв. 5-бромцитозина, 1,05 экв. трет-бутилпиперидин-3-илметилкарбамата и 1,05 экв. дизопропилэтиламина, получали трет-бутил(1-(6-амино-2-оксо-1,2-

дигидропиримидин-5-ил)пиперидин-3-ил)метилкарбамат в виде оранжевого плотного твердого вещества (18%).

ЖХМС (m/z): 324,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,90 мин.

Пример 112.

Синтез трет-бутил(1-(6-амино-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамата

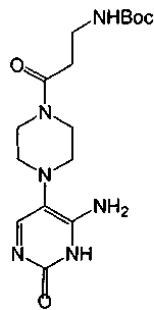


По методике 8, используя 1 экв. 5-бромцитозина, 1,05 экв. трет-бутилпиперидин-3-илметилкарбамата и 1,05 экв. дизопропилэтиламина, получали трет-бутил(1-(6-амино-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиперидин-3-ил)карбамат в виде оранжевого плотного твердого вещества (26%).

ЖХМС (m/z): 310,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,78 мин.

Пример 113.

Синтез трет-бутил-3-(4-(6-амино-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамата



По методике 8, используя 1 экв. 5-бромцитозина, 1,5 экв. трет-бутил-3-оксо-3-(пиперазин-1-ил)пропилкарбамата и 1,2 экв. дизопропилэтиламина, получали трет-бутил-3-(4-(6-амино-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат в виде оранжевого плотного твердого вещества (65%).

ЖХМС (m/z): 367,2 (MH⁺); ЖХ R_t=1,68 мин.

Пример 114.

Синтез 6-амино-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2(1Н)-она



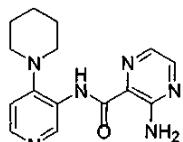
Соединение получали по методике 8, используя 1 экв. 5-бромцитозина и 15 экв. пиперидина (в качестве растворителя). Реакционную смесь охлаждали и добавляли к CH₂Cl₂ и H₂O. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью H₂O и сушили и получали 6-амино-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2(1Н)-он в виде твердого вещества (89%).

ЖХМС (m/z): 195,0 (MH⁺); ЖХ R_t=1,28 мин.

Методика 9.

Пример 115.

Синтез 3-амино-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида



Раствор 1 экв. 4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина и по 2 экв. 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты, НОАТ и ЭДХ в NMP при концентрации 0,2 М перемешивали в течение 48 ч, затем смесь непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ. После лиофилизации получали соль 3-амино-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида с ТФК (61%). Альтернативно, фракции, полученные с помощью ВЭЖХ, добавляли к EtOAc и твердому Na₂CO₃, разделяли и промывали с помощью NaCl_(нас.).

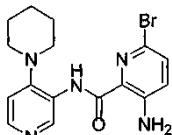
шью ВЭЖХ, добавляли к EtOAc и твердому Na_2CO_3 , разделяли и промывали с помощью $\text{NaCl}_{(\text{нас.})}$. После сушки над MgSO_4 , фильтрования и удаления летучих компонентов в вакууме получали свободное основание. После растворения вещества в смеси $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, добавления 1 экв. 1н. раствора HCl и лиофилизации получали 3-амино-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид в виде гидрохлорида (40%).

ЖХМС (m/z): 298,8 (MH^+); ЖХ $R_t=1,88$ мин.

^1H ЯМР гидрохлорида (DMSO-d_6): δ 10,45 (s, 1H), 8,55 (d, $J=0,9$, 1H), 8,32 (d, $J=2,1$, 1H), 8,27 (dd, $J=5,7$, 1H), 7,93 (d, $J=1,8$, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, $J=6,9$, 1H), 3,76 (s, 4H), 1,59 (s, 6H).

Пример 116.

Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида

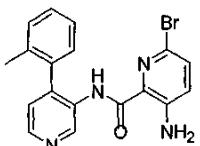


По методике 115 (методика 9), используя 4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин, получали 3-амино-6-бром-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (32%).

ЖХМС (m/z): 376,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,77$ мин.

Пример 117.

Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-ортотолилпиридин-3-ил)пиколинамида

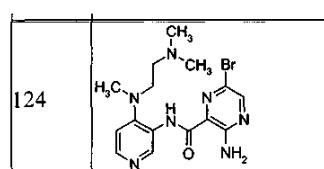
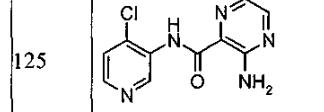
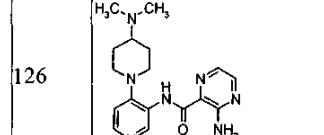
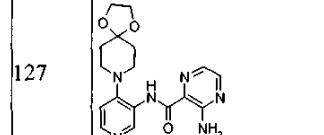
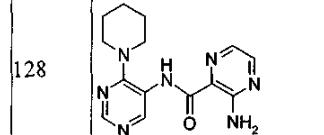
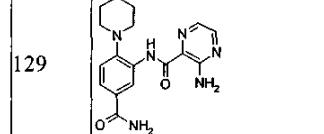
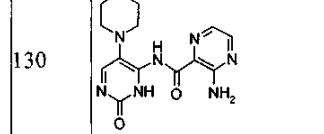
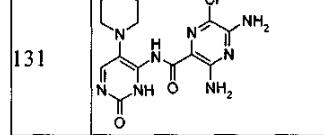


По методике 115 (методика 9), используя 4-ортотолилпиридин-3-амин, получали 3-амино-6-бром-N-(4-ортотолилпиридин-3-ил)пиколинамид (74%).

ЖХМС (m/z): 383,0 (MH^+); ЖХ $R_t=2,99$ мин.

Приведенные ниже соединения получали по методике 9.

Пример	Структура	Название	MH^+	ЖХ
118		3-амино-N-(4-циклогекс-1-ен-1-илпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	296,1	2,32
119		3-амино-6-бром-N-(4-пиперидин-1-илпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	377	2,46
120		3,5-диамино-6-хлор-N-(3-пиперидин-1-илпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	348,1	2,43
121		3,5-диамино-6-хлор-N-(4-пиперидин-1-илпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	347,8	2,17
122		3-амино-N-(3-пиперидин-1-илпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	298,8	2,26
123		3-амино-N-(4-пиперидин-1-илпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	298,8	1,88

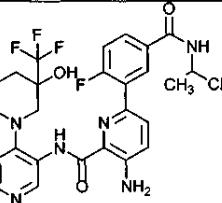
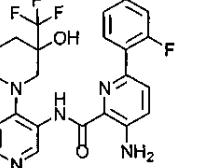
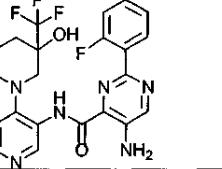
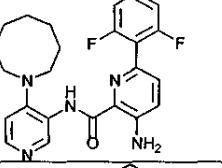
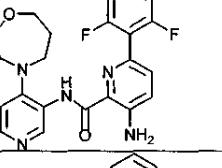
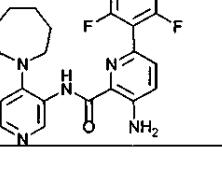
124		3-амино-6-бромо-N-(4-{[2-(диметиламино)этил](метил)амино}пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	396,0	
125		3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	250	1,34
126		3-амино-N-{4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	342,2	0,92
127		3-амино-N-[4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	357,1	1,66
128		3-амино-N-(4-пиперидин-1-илпirimидин-5-ил)пиразин-2-карбоксамид	299,7	1,72
129		3-амино-N-(5-карбамоил-2-пиперидин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	340,8	3,11
130		3-амино-N-(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропирамидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	315,7	2,21
131		3,5-диамино-6-хлоро-N-(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропирамидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	365,1	2,2

132		3-амино-6-бромо-N-(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	394	2,81
133		3-амино-6-бромо-N-(5-карбамоил-2-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	419	3,98
134		3,5-диамино-N-[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	380,11,29	
135		3-амино-N-{5-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил}пиразин-2-карбоксамид	345,11,39	
136		3-амино-N-[5-(2-фурил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	299	1,93
137		3-амино-N-[2-оксо-5-(2-тиенил)-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	315	2,02
138		3-амино-N-[2-оксо-5-(1,3-тиазол-2-ил)-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	316	1,92
139		3-амино-N-[5-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	312,12,02	

140		3-амино-N-(2-оксо-5-пиридин-2-ил-2,3-дигидропириимидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	310	1,82
141		3-амино-6-бромо-N-[5-(2-фурил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	376,93,98	
142		3-амино-6-бромо-N-[2-оксо-5-(2-тиенил)-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	392,92,66	
143		3-амино-6-бромо-N-[2-оксо-5-(1,3-тиазол-2-ил)-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	393,92,53	
144		3-амино-6-бромо-N-[5-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	390	2,57
145		3-амино-6-бромо-N-(2-оксо-5-пиридин-2-ил-2,3-дигидропириимидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	387,92,36	
146		3-амино-N-(2-оксо-5-[3-(трифторометил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидропириимидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	384,12,59	
147		3-амино-6-бромо-N-(2-оксо-5-[3-(трифторометил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидропириимидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид	462	3,12

148		3,5-диамино-6-хлор-N-{2-оксо-5-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидропириимидин-4-ил}пиразин-2-карбоксамид	433,1	2,51
149		3-амино-N-[5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	334,1	2
150		3-амино-6-бром-N-[5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	412	2,58
151		3,5-диамино-6-хлор-N-[5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	383,1	2,02
152		3-амино-N-{2-оксо-5-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидропириимидин-4-ил}пиразин-2-карбоксамид	384,1	2,62
153		3-амино-6-бром-N-{2-оксо-5-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-2,3-дигидропириимидин-4-ил}пиразин-2-карбоксамид	462	3,08
154		3-амино-N-[5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	334,1	1,99
155		3-амино-6-бром-N-[5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	412	2,58

156		3-амино-N-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	352,12,21		
157		3-амино-6-бромо-N-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	430	2,78	
158		3-амино-N-(2-оксо-5-пиперидин-1-ил)-2,3-дигидропиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	315,11,97		
159		3,5-диамино-6-хлоро-N-[2-оксо-5-(4-(трифторометил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	433,12,5		
160		3,5-диамино-6-хлоро-N-[5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	383,11,99		
161		3,5-диамино-6-хлоро-N-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	401,12,23		
162		(3-гидрокси-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	422,22,77		

163		(3-гидрокси-3-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	561,23,06
164		(3-гидрокси-3-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	476,13,14
165		(3-гидрокси-3-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)-пиримидин-4-карбоновой кислоты	495,12,64
166		(3-гидрокси-3-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	477,12,72
167		(4-азокан-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	438,13,22
168		(4-[1,4]оксазепан-4-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,92,65
169		(4-азепан-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	424,13,14

Пример 170.

Синтез 3-амино-N-(5-карбамоил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида

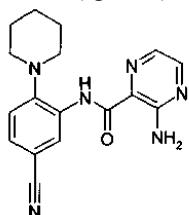


Раствор 3-амино-4-(пиперидин-1-ил)бензамида (1,0 экв.), НОАТ (1,3 экв.) и ЭДХ (1,3 экв.) в NMP при концентрации 0,182 М перемешивали в течение 15 ч, затем непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали и получали соль 3-амино-N-(5-карбамоил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида с ТФК в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества (82%).

ЖХМС (m/z): 341,1 (MH^+); ЖХ R_f =3,10 мин.

Пример 171.

Синтез 3-амино-N-(5-циано-2-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида



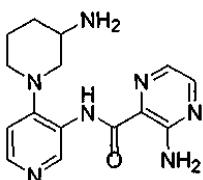
Мутную желтую суспензию 3-амино-N-(5-карбамоил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида (1 экв.) в дихлорметане (0,0247 М) охлаждали в бане со льдом. По каплям добавляли раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (4,4 экв.) в дихлорметане (0,0405 М), поддерживая внутреннюю температуру раствора $<2,5^{\circ}\text{C}$. Через 5 мин реакцию останавливали с помощью 6 мл воды и раствору давали нагреться до комнатной температуры, затем его экстрагировали дихлорметаном. Органические слои промывали с помощью Na_2CO_3 (нас.), затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали, получали соль 3-амино-N-(5-циано-2-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамида с ТФК в виде желтого рыхлого твердого вещества (24%).

ЖХМС (m/z): 323,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,62$ мин.

Методика 10.

Пример 172.

Синтез 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида



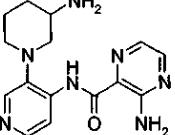
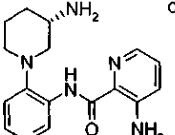
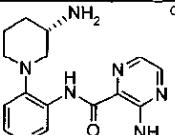
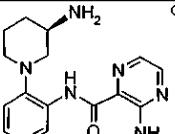
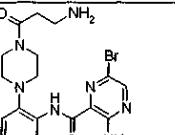
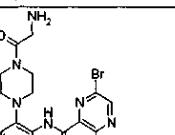
По методике 9 3-аминопиразин-2-карбоновую кислоту вводили в реакцию сочетания с трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбаматом и после лиофилизации содержащих продукт фракций, полученных с помощью ВЭЖХ, получали трет-бутил-1-(3-(3-аминопиразин-2-карбоксамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в виде его соли с ТФК. Альтернативно, свободное основание можно получить так, как описано в методике 8 (выход 83%).

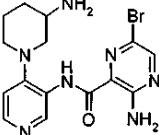
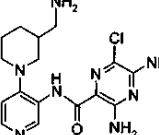
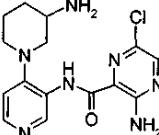
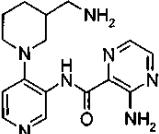
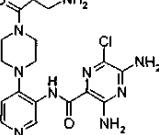
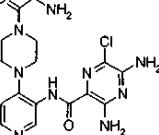
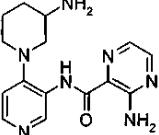
ЖХМС (m/z): 414,2 (MH^+); ЖХ $R_t=2,18$ мин.

Гомогенный раствор трет-бутил-1-(3-(3-аминопиразин-2-карбоксамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата, в виде его соли с ТФК или в виде свободного основания, в смеси 25% ТФК/ДХМ выдерживали в течение 2 ч. После удаления летучих компонентов в вакууме остаток очищали с помощью ВЭЖХ. С помощью непосредственной лиофилизации выделяли 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид в виде его соли с ТФК. Альтернативно, свободное основание и гидрохлорид можно получить так, как описано в методике 8.

ЖХМС (m/z): 314,1 (MH^+); ЖХ $R_t=1,02$ мин.

Альтернативно, удаление защитной группы Вос и выделение гидрохлорида проводили следующим образом: гетерогенный раствор трет-бутил-1-(3-(3-аминопиразин-2-карбоксамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата в смеси 4 М HCl /диоксан при концентрации 0,01 М перемешивали в течение 24 ч, затем летучие компоненты удаляли в вакууме. Остаток растирали и промывали диэтиловым эфиром, затем полученное твердое вещество растворяли в смеси $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ и лиофилизировали и получали 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид в виде гидрохлорида. Приведенные ниже соединения получали по методике 10.

Пример	Структура	Название	MH+	ЖХ
173		3-амино-N-[3-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	314,1	1,03
174		3-амино-N-[3-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	313,2	1,23
175		3-амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	313,1	1,25
176		N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	314,1	1,05
177		3-амино-N-{4-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	314,1	1,06
178		3-амино-N-{4-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-бромпиразин-2-карбоксамид	449,1	1,31
179		3-амино-N-{4-[4-(аминоацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-бромпиразин-2-карбоксамид	435,1	1,23

180		3-амино-N-{4-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-бромпиразин-2-карбоксамид	406	1,48
181		3-амино-N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	392	1,39
182		3,5-диамино-N-{4-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	377,1	1,21
183		3,5-диамино-N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	363,1	1,13
184		3-амино-N-{4-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	328,1	1,13
185		{4-[4-(3-аминопропионил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил}-амид 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты	420,1	1,2
186		3,5-диамино-N-{4-[4-(аминоацетил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	406,1	1,15
187		3-амино-N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	313,8	1,04

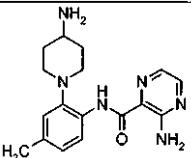
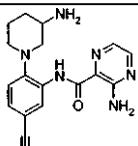
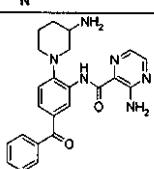
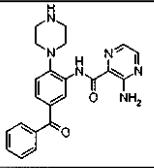
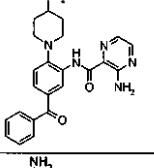
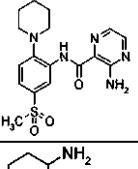
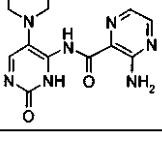
188		3-амино-N-{4-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	371,1	0,88
189		3-амино-N-{4-[4-(аминоацетил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	356,8	0,83
190		3-амино-N-[4-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	300,1	
191		3-амино-N-(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид	300,1	
192		3-амино-N-{4-[(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид	314,1	
193		3-амино-N-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	314,1	
194		3-амино-N-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	275,1	
195		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	313,2	2,03

196		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	314,2	1,66
197		N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	299,2	0,86
198		N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]5-метилпиразин-2-карбоксамид	313,2	1,05
199		3-амино-N-[4-(1,4-диазепан-1-ил)пиридин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид	314,1	0,55
200		2-амино-N-[4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]никотинамид	313,2	
201		3-амино-N-{2-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]фенил}пиразин-2-карбоксамид	313,12	2,39
202		3-амино-N-(2-пиперазин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	299,1	
203		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	313,2	

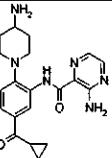
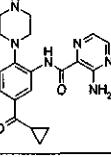
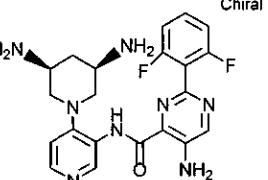
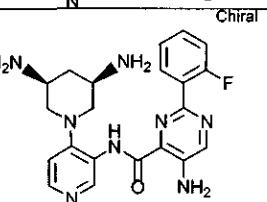
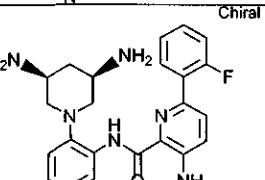
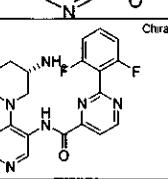
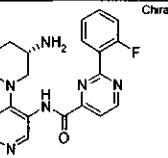
204		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)фенил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	391	2,25
205		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	391	2,2
206		3-амино-6-бром-N-(2-пиперазин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	377	2,12
207		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-пиразол-5-ил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	379,1	2,01
208		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-фторфенил]пиразин-2-карбоксамид	331,1	2,47
209		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-фторфенил]пиразин-2-карбоксамид	331,2	1,99
210		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-фторфенил]пиразин-2-карбоксамид	331,1	2,38
211		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метоксифенил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	421,1	2,74

212		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-метоксифенил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	421,1	2,6
213		3-амино-N-(5-хлор-2-пиперазин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	333,1	2,48
214		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-хлорфенил]пиразин-2-карбоксамид	347,1	2,69
215		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлорфенил]пиразин-2-карбоксамид	347,1	2,66
216		3-амино-N-(5-метил-2-пиперазин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	313,2	2,36
217		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилфенил]пиразин-2-карбоксамид	327,1	2,48
218		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-метилфенил]пиразин-2-карбоксамид	327,1	2,55
219		N-(5-ацетил-2-пиперазин-1-илфенил)-3-аминопиразин-2-карбоксамид	341,1	1,99

220		N-[5-ацетил-2-(4-аминопиридин-1-ил)фенил]-3-аминопиразин-2-карбоксамид	355,2	2,11
221		N-[5-ацетил-2-(3-аминопиридин-1-ил)фенил]-3-аминопиразин-2-карбоксамид	355,2	2,2
222		3-амино-N-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-метоксифенил]пиразин-2-карбоксамид	343,1	2,33
223		3-амино-N-[2-(3-аминопиридин-1-ил)-5-метоксифенил]пиразин-2-карбоксамид	343,1	2,39
224		3-амино-N-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	367,1	2,72
225		3-амино-N-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	381,1	2,87
226		3-амино-N-[2-(3-аминопиридин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	381,1	2,88
227		3-амино-N-(4-метил-2-пиперазин-1-илфенил)пиразин-2-карбоксамид	313,2	2,32

228		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-метилфенил]пиразин-2-карбоксамид	327,2	2,46
229		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-4-метилфенил]пиразин-2-карбоксамид	327,2	2,53
230		3-амино-N-[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-цианофенил]пиразин-2-карбоксамид	338,2	2,33
231		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бензоилфенил]-амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты	417,1	2,79
232		(5-бензоил-2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты	403,2	2,7
233		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензоилфенил]-амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты	417,2	2,83
234		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)фенил]пиразин-2-карбоксамид	391,1	1,89
235		3-амино-N-[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропириимидин-4-ил]пиразин-2-карбоксамид	331,1	1,18

236		3,5-диамино-N-{5-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил}-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	394,1	1,47
237		3-амино-N-{5-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил}-6-хлорпиразин-2-карбоксамид	388,1	1,18
238		{5-[4-(3-аминопропионил)-пиперазин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил}-амид 3,5-диамино-6-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты	437,1	1,27
239		3-амино-N-[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил]-6-бромпиразин-2-карбоксамид	409	1,58
240		3-амино-N-{5-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил}-6-бромпиразин-2-карбоксамид	423	1,72
241		3-амино-N-{5-[4-(3-аминопропаноил)пиперазин-1-ил]-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил}-6-бромпиразин-2-карбоксамид	466,1	1,49
242		3-амино-N-[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропирамидин-4-ил]-2-пиридинилмethylcarboxamide	330,1	1,28
243		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-циклоопланкарбонилфенил]-амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты	381,1	2,49

244		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклогексанкарбонилфенил]-амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты	381,1	2,45
245		3-амино-N-[5-(циклогексанкарбонил)-2-пиперазин-1-илфенил]пиразин-2-карбоксамид	367,1	2,32
246		кислоты (3,5-диамино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)-пиридин-4-карбоновой	441,2	1,30
247		(3,5-диамино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиридин-4-карбоновой кислоты	423,2	1,39
248		(3,5-диамино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	422,2	1,64
249		N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(2,6-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид	411,1	1,67
250		N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(2-фторфенил)пиридин-4-карбоксамид	393,2	1,71

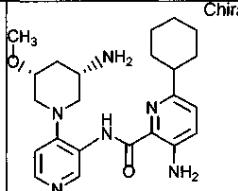
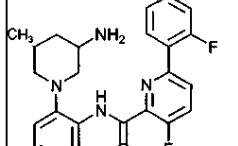
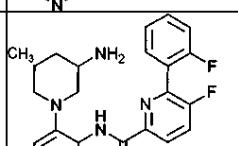
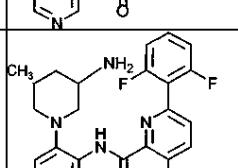
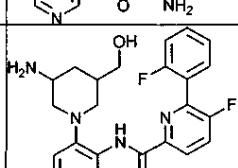
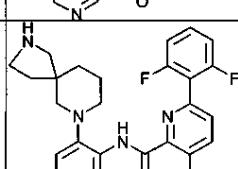
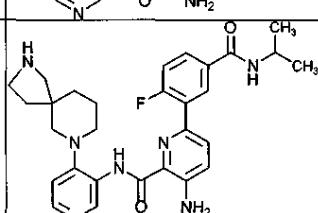
251		{4-[4-(3-аминопропионил)- пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил}- амид 3-амино-6-(2-фторфенил)- пиридин-2-карбоновой кислоты	464,2	1,98
252		{4-[4-(2-амино-ацетил)- пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил}- амид 3-амино-6-(2-фторфенил)- пиридин-2-карбоновой кислоты	450,2	1,94
253		(3-амино-4-фтор-3,4,5,6- тетрагидро-2Н- [1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3- амино-6-(2-фтор-5- изопропилкарбамоилфенил)- пиридин-2-карбоновой кислоты	510,3	2,09
254		(3-амино-4,4-дифтор-3,4,5,6- тетрагидро-2Н- [1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3- амино-6-(2-фторфенил)-пиридин- 2-карбоновой кислоты	443,2	2,14
255		(3-амино-4,4-дифтор-3,4,5,6- тетрагидро-2Н- [1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3- амино-6-(2-фтор-5- изопропилкарбамоилфенил)- пиридин-2-карбоновой кислоты	528,3	2,14
256		(3-амино-4-фтор-3,4,5,6- тетрагидро-2Н- [1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5- амино-2-(2,6-дифторфенил)- пиримидин-4-карбоновой кислоты	444,1	1,71

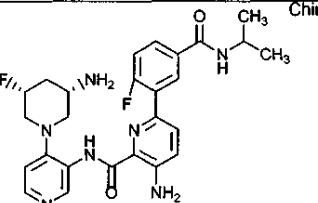
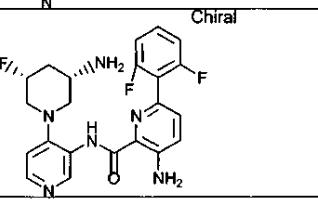
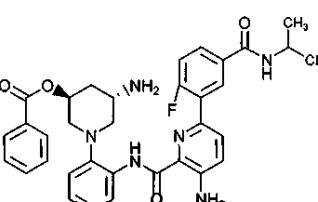
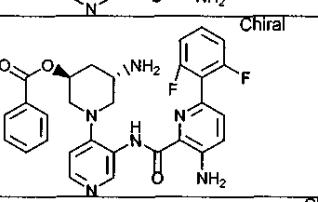
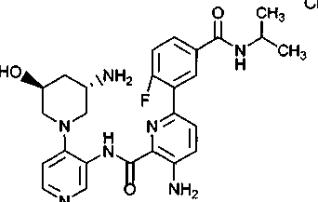
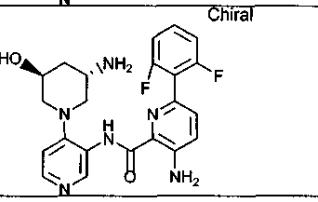
257		3-амино-N-{4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	414,1	1,58
258		(3-амино-4-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	510,3	1,62
259		3-амино-N-{4-[(3S)-3-аминолиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-бромо-5-фторпиридин-2-карбоксамид	409,1	1,72
260		3-амино-N-{4-[(3S)-3-аминолиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-5-фторпиридин-2-карбоксамид	331,1	1,42
261		(3-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	404,2	1,90
262		(3-гидрокси-3-трифторометил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	459,1	2,89
263		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиримидин-4-карбоновой кислоты	408,2	1,78

264		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	389,3	2,12
265		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	390,1	1,86
266		[4-(6-амино-2-трифторометилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	488,1	2,97
267		[4-(2-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	517,2	2,69
268		[4-(6-амино-2-метилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	399,2	2,13
269		(6'-амино-2'-метил-[4,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	398,2	2,02
270		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)-пиримидин-4-карбоновой кислоты	426,2	1,72

271		[4-(6-аминото-2-метокси-пиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминото-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	450,2	2,70
272		[4-(6-аминото-2-метилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 5-аминото-2-(2-фторфенил)-пиримидин-4-карбоновой кислоты	2,0	417,00
273		[4-(6-аминото-2-метилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминото-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	501,2	2,29
274		[4-(6-аминото-2-метилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминото-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	434,1	2,30
275		[4-(6-аминото-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминото-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	466,1	2,89
276		(3-аминото-4-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминото-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	443,2	2,05
277		(3-аминото-4-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминото-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	443,2	2,05

278		(3-амино-5-фторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	457,1	2,17
279		(3-амино-5-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	463,1	2,30
280		(3-амино-5-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	478,0	2,32
281		(3-амино-5-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	478,1	2,42
282		(3-амино-5-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	493,1	2,36
283		(3-амино-5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	409,2	2,44
284		(3-амино-5-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	413,1	2,27

285		(3-амино-5-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	425,2	2,31
286		(5-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	424,1	2,20
287		(3-амино-5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	424,1	2,31
288		(3-амино-5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	439,1	2,27
289		(5-амино-3-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	440,1	1,94
290		[4-(2,7-диазаспиро[4.5]дец-7-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	465,1	2,12
291		[4-(2,7-диазаспиро[4.5]дец-7-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	532,1	2,02

292		(3-амино-5-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	510,0	2,12
293		(3-амино-5-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	443,0	2,07
294		5-амино-3'-{[3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбонил]-амино}-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3-иловый эфир бензойной кислоты	612,1	2,49
295		5-амино-3'-{[3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбонил]-амино}-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3-иловый эфир бензойной кислоты	545,0	2,51
296		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	508,2	2,00
297		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,1	1,80

298		(3-амино-5-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	522,2	2,01
299		(3-амино-4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	522,0	2,09
300		(3-амино-5-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,2	1,98
301		(3-амино-4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,0	1,96
302		[4-(2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,0	2,40
303		[4-(2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,0	2,40

Пример 304.

Синтез N-(4-(3-ацетамидопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамида



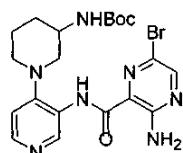
К раствору 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-бромпиразин-2-карбоксамида в CH_2Cl_2 при концентрации 0,5 М при комнатной температуре добавляли триэтиламин (3 экв.), затем уксусный ангидрид (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали, очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали и получали N-(4-(3-ацетамидопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамид в виде его соли с ТФК.

ЖХМС (m/z): 434,1 (MH^+).

Методика 11.

Пример 305.

Синтез трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

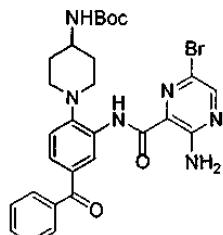


Раствор, содержащий по 1 экв. трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата, 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислоты, HOAT и ЭДХ в ДМФ при концентрации 0,5 М перемешивали в течение 60 ч. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H_2O (4×), $NaCl_{(нас.)}$, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc) получали трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (78%).

ЖХМС (m/z): 492,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,68 мин.

Пример 306.

Синтез трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пиперидин-4-илкарбамата

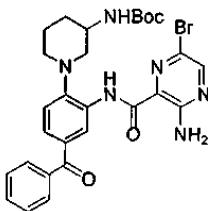


По методике 11 трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-4-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислотой с ТЭА (1,5 экв.) в АЦН (ацетонитрил) при 55°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали, растирали с охлажденным АЦН, фильтровали и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пиперидин-4-илкарбамат (46%).

ЖХМС (m/z): 595,2 (MH^+); ЖХ R_t =3,94 мин.

Пример 307.

Синтез трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пиперидин-3-илкарбамата

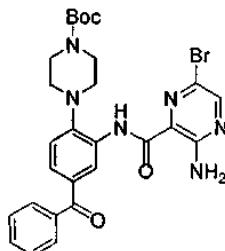


По методике 11 трет-бутил-1-(2-амино-4-бензоилфенил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислотой с ТЭА (1,5 экв.) в АЦН при 55°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали, растирали с охлажденным АЦН, фильтровали и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пиперидин-3-илкарбамат (30%).

ЖХМС (m/z): 595,1 (MH^+); ЖХ R_t =3,87 мин.

Пример 308.

Синтез трет-бутил-4-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пiperазин-1-карбоксилата



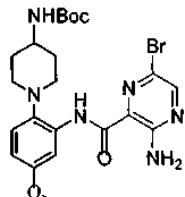
По методике 11 трет-бутил-4-(2-амино-4-бензоилфенил)пiperазин-1-карбоксилат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислотой с ТЭА (1,5 экв.) в АЦН при 55°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали, растирали с охлажденным АЦН, фильтровали и сушили в вакууме и получали трет-бутил-4-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-бензоилфенил)пiperазин-1-

карбоксилат (50%).

ЖХМС (m/z): 581,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,00$ мин.

Пример 309.

Синтез трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-метоксифенил)пиперидин-4-илкарбамата

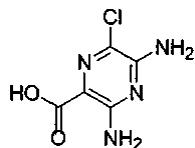


По методике 11 трет-бутил-1-(2-амино-4-метоксифенил)пиперидин-4-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислотой с ТЭА (3 экв.) в АЦН при 55°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали, растирали с охлажденным АЦН, фильтровали и сушили в вакууме и получали трет-бутил-1-(2-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамидо)-4-метоксифенил)пиперидин-4-илкарбамат (7%).

ЖХМС (m/z): 521,1 (MH^+); ЖХ $R_t=3,63$ мин.

Пример 310.

Синтез 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты

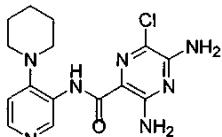


К раствору метил-3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбамата (5 г, 0,025 моль) в смеси 2:1 ТГФ/МеОН (90 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (62 мл, 0,062 моль). После перемешивания реакционной смеси при КТ в течение 72 ч добавляли 1н. раствор HCl (62 мл, 0,062 моль). Реакционную смесь фильтровали и промывали водой (3×10 мл) и получали 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества, 4,3 г (выход 93%).

ЖХМС (m/z): 189,1 (MH^+); ЖХ $R_t=1,05$ мин.

Пример 311.

Синтез 3,5-диамино-6-хлор-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида

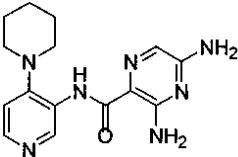


По методике 11 4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин вводили в реакцию сочетания с 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоновой кислотой и получали 3,5-диамино-6-хлор-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид (76%).

ЖХМС (m/z): 347,8 (MH^+); ЖХ $R_t=2,17$ мин.

Пример 312.

Синтез 3,5-диамино-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида

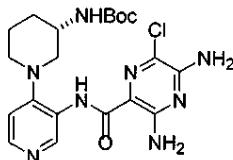


По методике 2, в которой дополнительно прибавляли диэтиламин (4,0 экв.) и к реакционной смеси повторно добавляли Pd/C и H_2 через 2 и 4 дня, 3,5-диамино-6-хлор-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид восстанавливали в течение 7 дней и получали 3,5-диамино-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид в виде его соли с ТФК.

ЖХМС (m/z): 314,1 (MH^+); ЖХ $R_t=1,67$ мин.

Пример 313.

Синтез трет-бутил-1-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11 трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоновой кислотой и получали (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (57%).

ЖХМС (m/z): 463,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,36 мин.

Пример 314.

Синтез 3-амино-6-бромпиколиновой кислоты

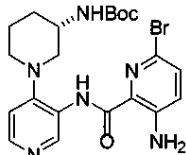


К раствору метил-3-амино-6-бромпиколината (2,31 г, 10 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ/МеОН (51 мл) добавляли 1,0 М раствор LiOH (17 мл, 17 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч добавляли 1н. раствор HCl (17 мл, 17 ммоль) и смесь ТГФ/МеОН удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (4×20 мл), откачивали и получали 3-амино-6-бромпиколиновую кислоту (97%).

ЖХМС (m/z): 216,9 (MH⁺); ЖХ R_f=1,93 мин.

Пример 315.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



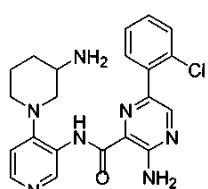
По методике 11 (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (элюент: EtOAc) и получали (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (45%).

ЖХМС (m/z): 491,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,89 мин.

Методика 12.

Пример 316.

Синтез 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-хлорфенил)пиразин-2-карбоксамида



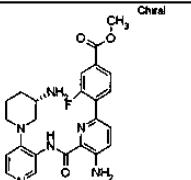
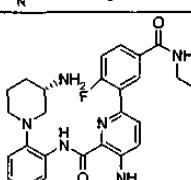
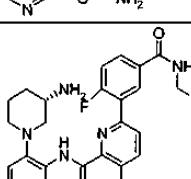
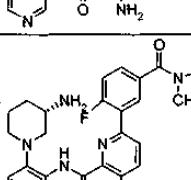
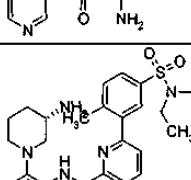
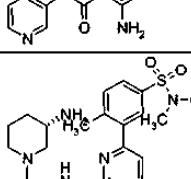
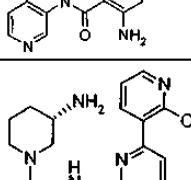
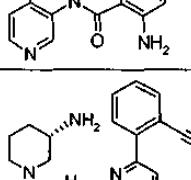
Раствор трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,0 экв.), ортохлорфенилбороновой кислоты (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ и триэтиламина (9,0 экв.) в диметилацетамиде (концентрация - 0,1 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 130°C в течение 900 с. После охлаждения продукт реакции Судзуки, содержащий защитную группу N-Boc, непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракцию, содержащую продукт, лиофилизировали и полученное твердое вещество обрабатывали смесью 25% ТФК/ДХМ (при конечной концентрации 0,05 М). После перемешивания в течение 2 ч летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации получали 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-хлорфенил)пиразин-2-карбоксамид (56%) в виде его соли с ТФК.

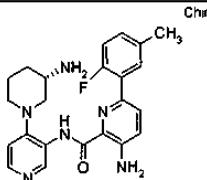
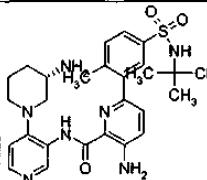
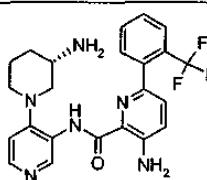
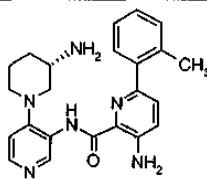
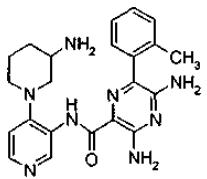
ЖХМС (m/z): 424,1 (MH⁺); ЖХ R_f=1,94 мин.

Альтернативно, свободное основание и гидрохлорид можно получить так, как описано в методике 9.

Приведенные ниже соединения получали по методике 12. В отдельных случаях вместо диметилацетамида использовали NMP или ДМФ.

Пример	Структура	Название	MН+	ЖХ
317		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	492,2	2,04
318		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2-метил-5-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	550,3	2,44
319		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-метансульфонилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,2	1,77
320		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-метансульфонилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,2	1,77
321		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2-метил-5-(пирролидин-1-сульфонил)фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	536,2	2,27
322		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-хлор-5-этоxифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,2	2,43
323		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-фенилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	526,2	2,35
324		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-циклогексилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	532,3	2,44

325		метиловый эфир 4-[5-амино-6-((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-илкарбамоил)-пиридин-2-ил]-3-фторбензойной кислоты	465,22,24
326		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	492,22,11
327		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-этилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	478,21,97
328		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-диметилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	478,21,98
329		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-диэтилсульфамоил-2-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	538,32,41
330		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-диметилсульфамоил-2-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	510,22,12
331		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2'-хлор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,11,78
332		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-цианофенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	414,21,87

333		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-(2-fluoro-5-methylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	421,22,29
334		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-(2-fluoro-5-methylcarbamoylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	464,21,86
335		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-(5-tert-butylsulfonyl-2-methylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	538,32,36
336		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-(5-tert-butylsulfonyl-2-methylphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	457,22,28
337		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-(2-methoxyphenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	419,22,11
338		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3-amino-6-ortho-tolylpyridine-2-carboxylic acid	403,22,17
339		((S)-3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 5-amino-3'-fluoro-[2,4']bipyridinyl-6-carboxylic acid	408,21,48
340		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amide 3,5-diamino-6-ortho-tolylpyrazine-2-carboxylic acid	419,21,67

341		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3,5-диамино-6-(2-трифторметилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	473,21,76
342		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3,5-диамино-6-(2-хлорфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	439,21,68
343		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3,5-диамино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	423,21,59
344		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3,5-диамино-6-(2-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	435,21,58
345		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-цианофенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	415,21,67
346		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-хлорфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	424,21,94
347		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-трифторметоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	474,22,16
348		3-амино-6-(2-трифторметилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты (3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид	458,22,03

349		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-метоксифенил)-пиазин-2-карбоновой кислоты	420,2	1,86
350		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиазин-2-карбоновой кислоты	408,1	1,84
351		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-ортотолилпиазин-2-карбоновой кислоты	404,2	1,9
352		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-хлорфенил)-пиазин-2-карбоновой кислоты	424,1	
353		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-хлорфенил)-пиазин-2-карбоновой кислоты	424,1	
354		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-пиридин-4-илпиазин-2-карбоновой кислоты	391,2	
355		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(1Н-пиразол-4-ил)-пиазин-2-карбоновой кислоты	380,1	
356		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-пиридин-3-илпиазин-2-карбоновой кислоты	391,2	

357		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-пиридин-5-илпиразин-2-карбоновой кислоты	392,2	
358		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-гидроксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	406,2	21,58
359		(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	376,2	21,68
360		(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)-амид 5-амино-6'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,2	21,6
361		(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(3-карбамоилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	419,2	21,36
362		(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	406,2	21,76
363		(4-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	394,2	21,74
364		(4-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	390,2	21,73

365		(4-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-феноксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	482,22,33
366		(4-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	422,21,64
367		(4-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	420,21,8
368		(4-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	408,21,79
369		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-карбамоилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	433,21,51
370		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	420,21,8
371		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-метилпиразин-2-карбоновой кислоты	328,21,23
372		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	389,22,99

373		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(3-карбамоилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	432,12,54
374		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	407,23,03
375		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	419,23,06
376		[2-(3-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-метилпиразин-2-карбоновой кислоты	327,22,44
377		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	407,22,94
378		3-амино-N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил]-6-метилпиразин-2-карбоксамид	327,22,36
379		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-фуран-3-илпиразин-2-карбоновой кислоты	379,22,64
380		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(3-карбамоилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	432,22,56

381		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	419,1	12,96
382		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	375,1	12,76
383		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	393,1	12,8
384		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-фуран-3-илпиразин-2-карбоновой кислоты	365,1	12,71
385		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(3-карбамоилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	418,2	22,36
386		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	405,1	13
387		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-феноксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	467,2	23,28
388		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-мета-толилпиразин-2-карбоновой кислоты	389,2	22,95

389		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-нафталин-1-илпиразин-2-карбоновой кислоты	425,23,06
390		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-метоксиридин-3-ил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	406,22,8
391		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-метоксиримидин-5-ил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	407,22,55
392		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-[3-(морфолин-4-карбонил)-фенил]-пиразин-2-карбоновой кислоты	502,12,71
393		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	437,13,05
394		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-(3,4,5-триметоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	479,22,89
395		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(3,4,5-триметоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	465,22,74
396		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	423,22,96

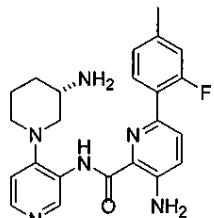
397		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	389,22,37	
398		(2-пиперазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-[3-(морфолин-4-карбонил)-фенил]-пиразин-2-карбоновой кислоты	488,22,5	
399		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-фенил]-амид 3-амино-6-фенилпиразин-2-карбоновой кислоты	389,22,37	
400		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-ортотолилпиразин-2-карбоновой кислоты	421,11,96	
401		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	425,11,92	
402		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-(2-хлорфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	441,12	
403		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-(2-цианофенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	432,11,7	
404		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-(2-трифторметилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	475,12,09	
405		[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидропиrimидин-4-ил]-амид 3-амино-6-(2-трифторметоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	491,12,19	

Методика 13.

Пример 406.

Синтез

(S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-4-метилфенил)пиколинамида



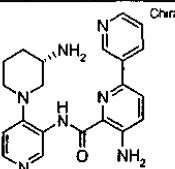
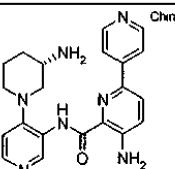
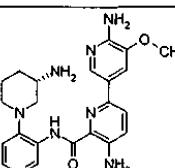
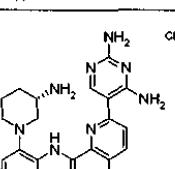
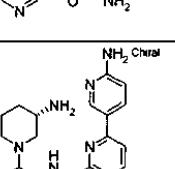
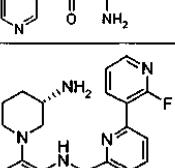
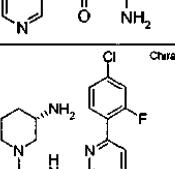
Раствор (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,0 экв.), 2-фтор-4-метилфенилбороновой кислоты (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,15 экв.) в смеси 3:1 ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (концентрация=0,1 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 1200 с. После охлаждения органический слой отделяли, концентрировали и продукт реакции Судзуки, содержащий защитную группу N-Вос, непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракцию, содержащую продукт, лиофилизировали и полученное твердое вещество обрабатывали смесью 25% ТФК/ДХМ (при конечной концентрации 0,05 М). После перемешивания в течение 2 ч летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации получали (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-4-метилфенил)пиколинамид (44%) в виде его соли с ТФК.

ЖХМС (m/z): 2,23 (M⁺); ЖХ R_f=421,2 мин.

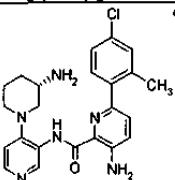
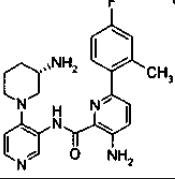
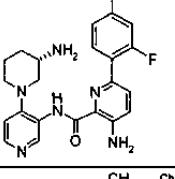
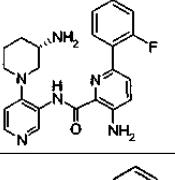
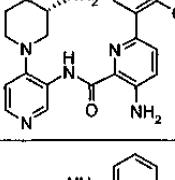
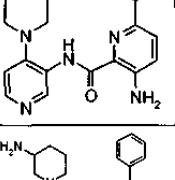
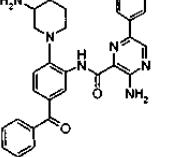
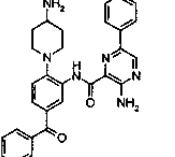
Альтернативно, свободное основание и гидрохлорид (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-4-метилфенил)пиколинамида можно получить так, как описано в методике 9.

Приведенные ниже соединения получали по методике 13.

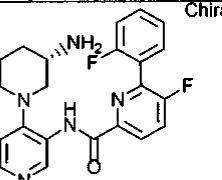
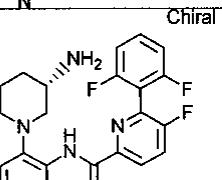
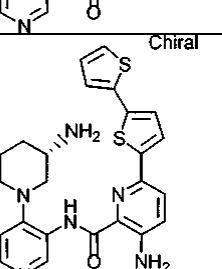
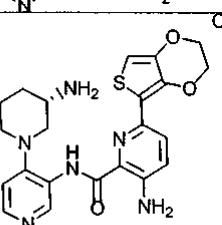
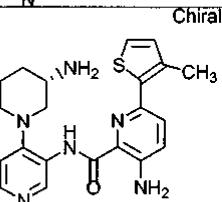
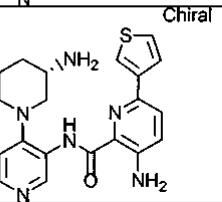
Пример	Структура	Название	MH+	ЖХ
407		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-пиримидин-5-илпиридин-2-карбоновой кислоты	391,2	1,4
408		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,2'-диамино-6'-фтор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	423,2	1,79
409		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-амино-4-метилпиримидин-5-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	420,2	1,21
410		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,6'-диамино-4'-хлор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	439,2	1,41
411		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-аминопиримидин-5-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	406,2	1,25
412		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,2'-диамино-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	405,2	1,26
413		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	420,2	1,87

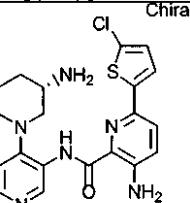
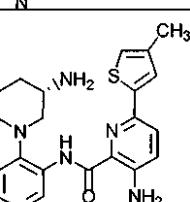
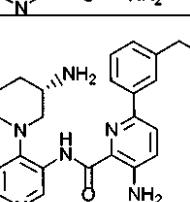
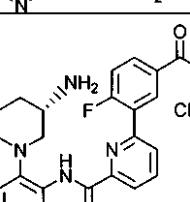
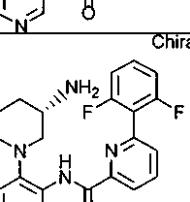
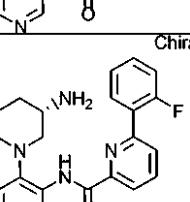
414		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	390,21,11	
415		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	390,21,11	
416		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,6'-диамино-5'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	435,21,34	
417		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,4'-диаминопиримидин-5-ил)-2-пиридин-2-карбоновой кислоты	421,21,07	
418		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,6'-диамино-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	405,21,26	
419		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2'-фтор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,21,7	
420		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-хлор-2-фторфенил)-2-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,22,29	

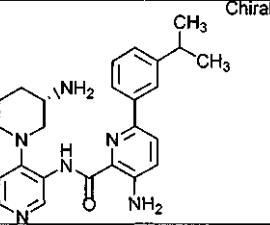
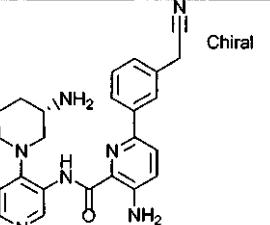
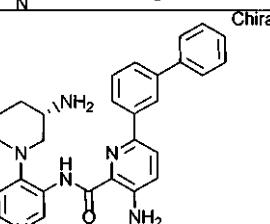
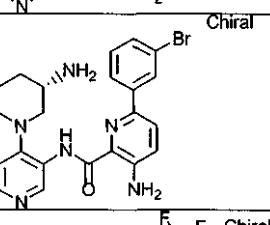
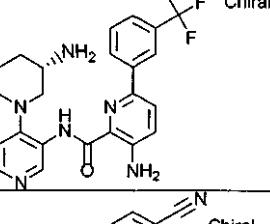
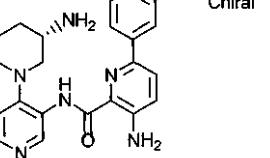
421		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-4'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	420,21,7	
422		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-хлоро-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,11,61	
423		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	420,21,81	
424		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,3-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,22,15	
425		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,22,03	
426		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-диметилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	417,22,2	
427		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-фтор-2-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	437,22,11	
428		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-фтор-2-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	437,22,15	

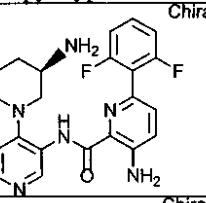
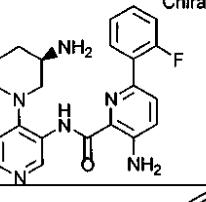
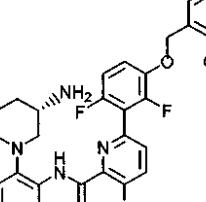
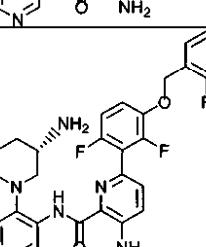
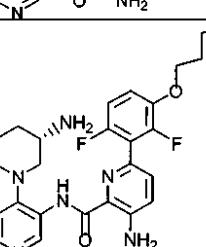
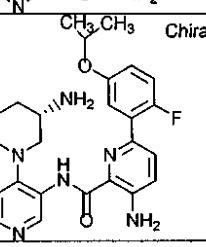
429		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-хлор-2-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	437,22,39
430		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-фтор-2-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	421,22,23
431		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,4-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,22,15
432		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-4-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	421,22,27
433		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-хлорфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	423,22,15
434		((S)-3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	407,22,07
435		[2-(3-амино-1-аминопиридин-1-ил)-5-бензоилфенил]-амид 3-амино-6-фенилпираzin-2-карбоновой кислоты	493,23,35
436		[2-(4-амино-1-аминопиридин-1-ил)-5-бензоилфенил]-амид 3-амино-6-фенилпираzin-2-карбоновой кислоты	493,23,3

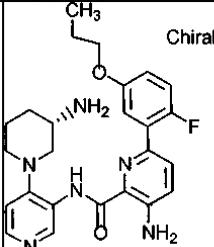
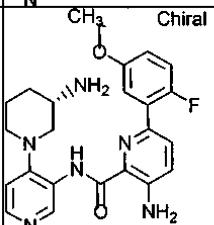
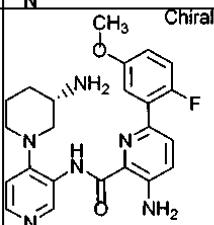
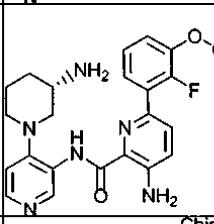
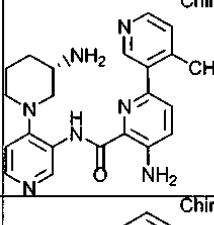
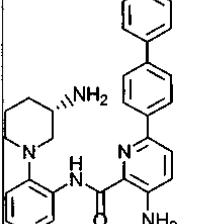
437		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метоксифенил]-амид 3-амино-6-фенилпираzin-2-карбоновой кислоты	419,13,07	
438		(5-бензоил-2-пiperазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пираzin-2-карбоновой кислоты	497,23,25	
439		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензоилфенил]-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пираzin-2-карбоновой кислоты	511,13,29	
440		(5-бензоил-2-пiperазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-метилпираzin-2-карбоновой кислоты	417,22,75	
441		(5-бензоил-2-пiperазин-1-илфенил)-амид 3-амино-6-(4-метоксифенил)-пираzin-2-карбоновой кислоты	509,33,28	
442		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-фенилпираzin-2-карбоновой кислоты	392,22,12	
443		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пираzin-2-карбоновой кислоты	495,22,13	

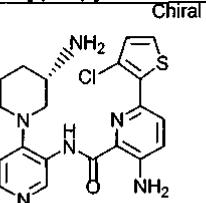
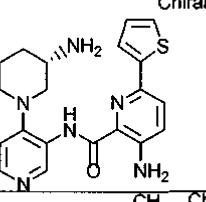
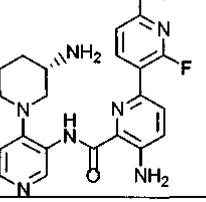
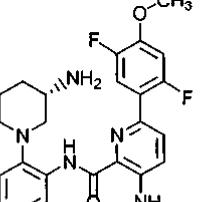
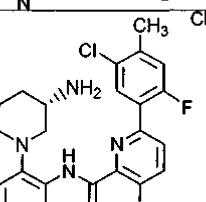
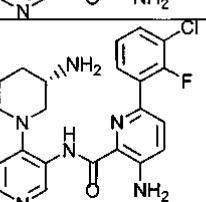
444		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	410,12,15	
445		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	428,12,14	
446		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2,2']битиофенил-5-илпиридин-2-карбоновой кислоты	477,12,54	
447		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,3-дигидротиено[3,4-b][1,4]диоксин-5-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	453,12,02	
448		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-метилтиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	409,22,10	
449		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-тиофен-3-илпиридин-2-карбоновой кислоты	395,11,95	

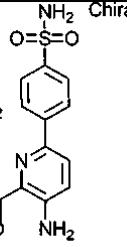
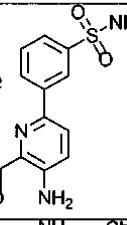
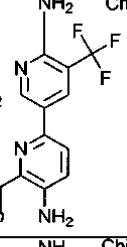
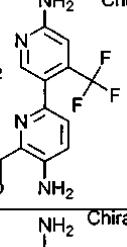
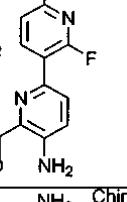
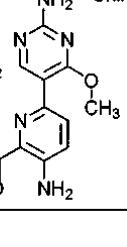
450		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-хлортиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	429,12,23	
451		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-метилтиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	409,22,14	
452		3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-этилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты (417,22,43	
453		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	477,22,06	
454		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	410,12,02	
455		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	392,22,10	

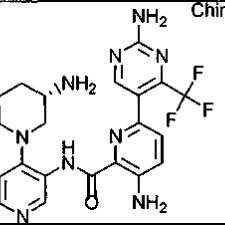
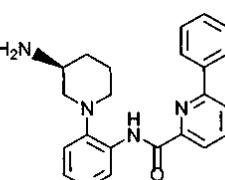
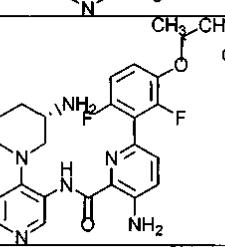
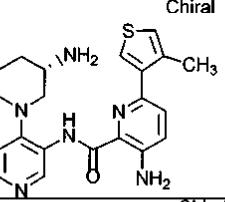
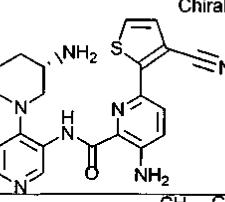
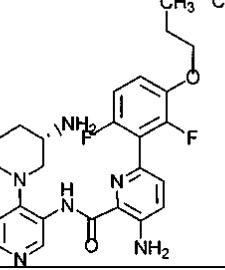
456		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-(3-изопропилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	431,22,61	
457		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-(3-цианометилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	428,22,06	
458		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-бифенил-3-илпиридин-2-карбоновой кислоты	465,22,71	
459		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-(3-бромфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,12,30	
460		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-(3-трифторметилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	457,22,41	
461		(3-аминогруппа)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-аминогруппа-6-(3-цианоанилин)-пиридин-2-карбоновой кислоты	414,22,02	

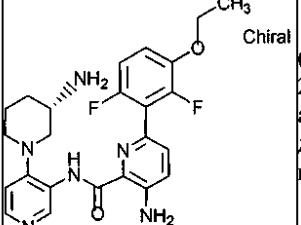
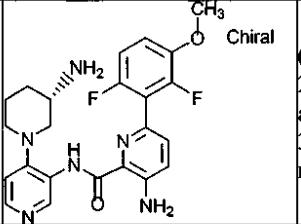
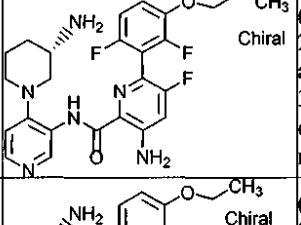
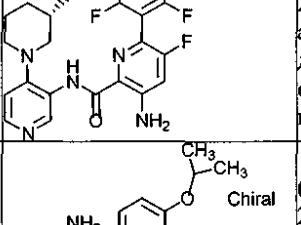
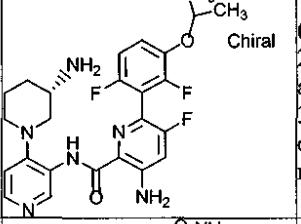
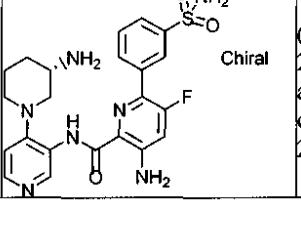
462		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,22,26	
463		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	407,22,29	
464		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[3-(2-хлорбензилокси)-2,6-дифторфенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	565,22,98	
465		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2,6-дифтор-3-(2-фторбензилокси)-фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	549,22,70	
466		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-бутокси-2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	497,32,83	
467		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	465,32,59	

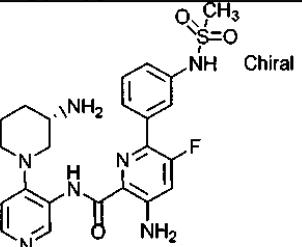
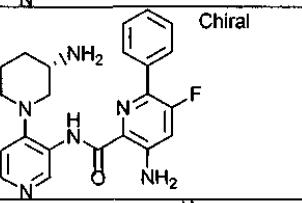
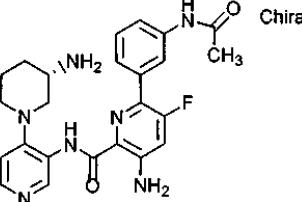
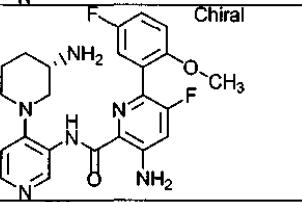
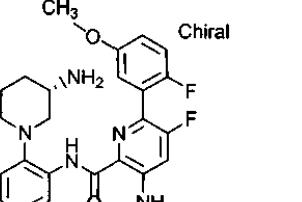
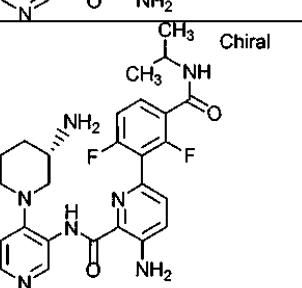
468		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	465,22,68
469		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-этокси-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	451,22,47
470		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	437,22,33
471		3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-3-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты (437,22,26
472		3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-4-метил-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты (404,21,18
473		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-бифенил-4-илпиридин-2-карбоновой кислоты	465,22,71

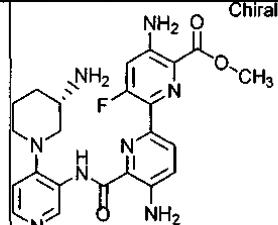
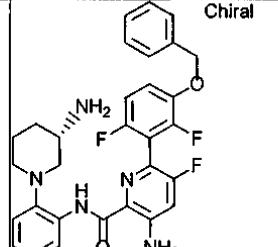
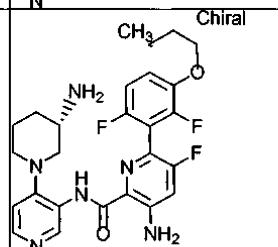
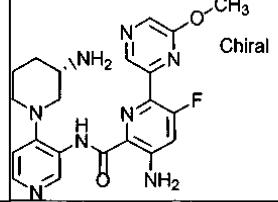
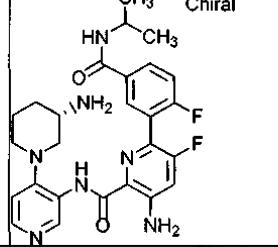
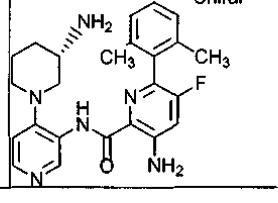
474		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-хлортиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	429,12,21	
475		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-тиофен-2-илпиридин-2-карбоновой кислоты	395,21,97	
476		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2'-фтор-6'-метил-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	422,21,93	
477		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,22,29	
478		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-хлор-2-фтор-4-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,22,48	
479		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-хлор-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,22,36	

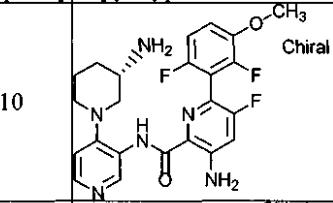
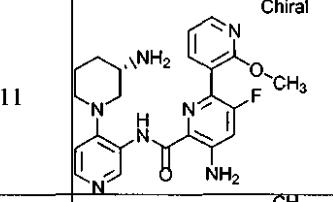
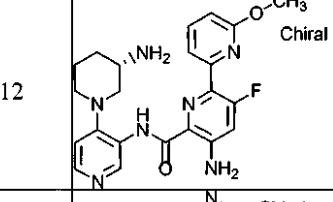
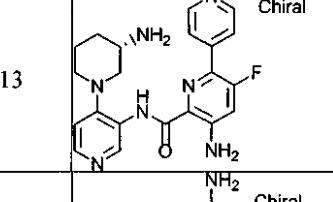
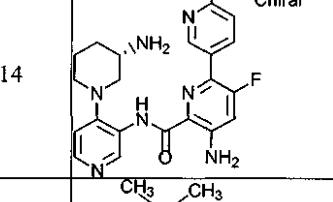
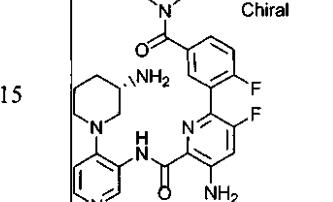
480		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 3-amino-6-(4-sulfamoylphenyl)-pyridin-2-carboxylic acid Chiral	468,21,73	
481		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 3-amino-6-(3-sulfamoylphenyl)-pyridin-2-carboxylic acid Chiral	468,21,74	
482		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 5,6-di amino-5'-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid Chiral	473,11,688 (7,838)	
483		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 5,6-di amino-4'-trifluoromethyl-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid Chiral	473,21,56	
484		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 5,6-di amino-2'-fluoro-[2,3']bipyridinyl-6-carboxylic acid Chiral	423,21,69	
485		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-il)-amid 3-amino-6-(2-amino-4-methoxy-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-carboxylic acid Chiral	436,21,26	

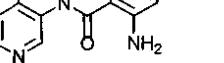
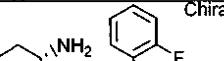
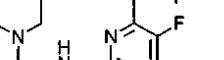
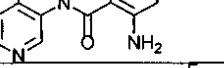
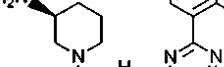
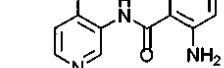
486		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-амино-4-трифторметилпиримидин-5-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	474,21,87	
487		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	374,22,01	
488		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	483,22,51	
489		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-метилтиофен-3-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	409,22,11	
490		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-циано-2-тиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	420,21,96	
491		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	483,22,70	

492		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-6-(3-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-pyridin-2-carboxylic acid 469,22,29		
493		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-6-(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-pyridin-2-carboxylic acid 455,22,17		
494		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-6-(2,6-difluoro-3-propoxysubstituted phenyl)-5-fluoropyridin-2-carboxylic acid 501,22,63		
495		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-6-(3-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-5-fluoropyridin-2-carboxylic acid 487,22,38		
496		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-6-(2,6-difluoro-3-isopropoxysubstituted phenyl)-5-fluoropyridin-2-carboxylic acid 501,22,48		
497		(3-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-3'-yl)-amid 3-amino-5-fluoro-6-(3-sulfamoylphenyl)-pyridin-2-carboxylic acid 486,11,77		

498		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(3-метансульфониламинофенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	500,21,96	
499		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	407,12,18	
500		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(3-ацетиламинофенил)-3-амино-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	464,21,90	
501		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(5-фтор-2-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,22,24	
502		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,22,26	
503		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	510,32,10	

504		метиловый эфир 5,5'-диамино-6'-(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-илкарбамоил)-3-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	481,21,90	
505		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	549,22,80	
506		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-бутокси-2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	515,32,83	
507		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(6-метоксипиразин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	439,21,95	
508		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	510,32,14	
509		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-диметилфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	435,22,41	

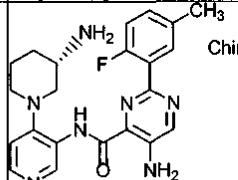
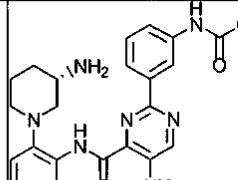
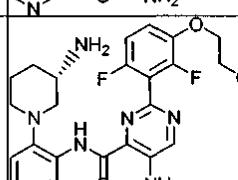
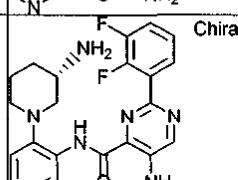
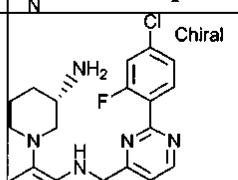
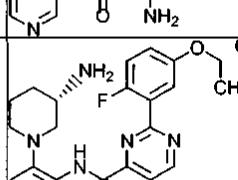
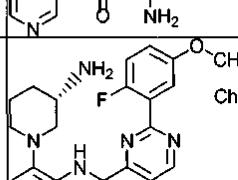
510		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	473,22,32	
511		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3-фтор-2'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	438,21,93	
512		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3-фтор-6'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	438,21,89	
513		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3-фтор-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,21,24	
514		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,6'-диамино-3-фтор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	423,21,34	
515		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-диметилкарбамоил-2-фторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	496,22,14	

516		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	443,22,25
517		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	425,22,25
518		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,4-дифторфенил)-пиридин-4-карбоновой кислоты	426,21,89
519		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[5-амино-6-(2,2,2-трифторэтокси)-пиразин-2-ил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	504,22,10
520		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[5-амино-6-(2-метоксиэтилэтоxи)-пиразин-2-ил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	480,21,64
521		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-циклоопропилметоксициазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	461,12,38
522		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-гидроксициазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	407,11,35

523		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-изобутиоксиизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	463,2	2,59
524		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	389,1	2,07
525		[4-(6-амино-2-трифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-(4-пиперазин-1-илфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	521,1	2,20
526		[4-(6-амино-2-трифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 5-амино-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	457,2	1,83
527		[4-(6-амино-2-трифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-(2,4-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	473,0	3,33
528		[4-(6-амино-2-трифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	473,0	3,16

529		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,13,21
530		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	437,13,15
531		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	452,13,03
532		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	524,13,33
533		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	492,12,85
534		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	533,22,70)
535		[4-(6-аминотрифторметилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(5-диметилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	519,22,51

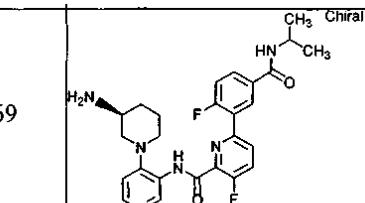
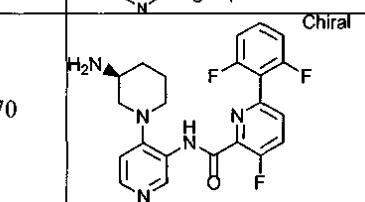
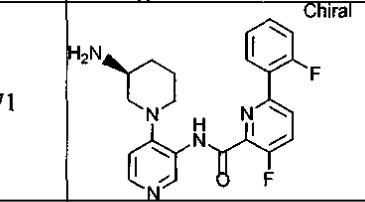
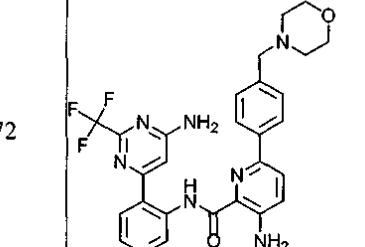
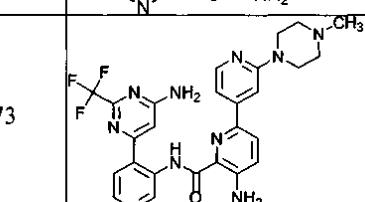
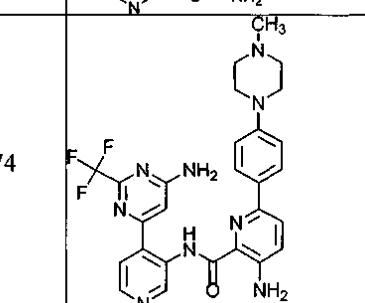
536		[4-(6-амино-2-метилсулфанилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	524,03,26	
537		[4-(6-амино-2-метилпиримидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	492,22,72	
538		(2'-амино-6'-метил-[4,4']бипиридинил-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	491,22,57	
539		(2'-амино-6'-метил-[4,4']бипиридинил-3-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	500,22,15	
540		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(5-этилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-4-карбоновой кислоты	479,21,64	
541		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фтор-5-изопропоксифенил)-пиридин-4-карбоновой кислоты	466,32,15	
542		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-4-карбоновой кислоты	493,21,84	

543		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фтор-5-метилфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	422,1	1,97
544		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 2-(3-ацетиламинофенил)-5-амино-4-карбоновой кислоты	447,2	1,63
545		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	484,2	2,19
546		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,3-дифторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	426,2	1,85
547		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	442,1	2,05
548		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(5-этокси-2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	452,2	2,02
549		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	438,1	1,84

550		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	466,22,25
551		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-метоксифенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	420,11,64
552		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4'-ил)-амид 5-амино-2-фтор-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,11,88
553		[4-(6-амино-2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	540,32,91
554		[4-(6-амино-2-трифторметилпиrimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	555,22,83
555		[4-(6-амино-2-метилпиrimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(3-этилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	426,12,72
556		[4-(6-амино-2-метилпиrimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(4-метилтиофен-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	418,12,33

557		[4-(6-аминоЖ-2-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-6-(2-фтор-4-(трифторометилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	484,22,86	
558		[4-(6-аминоЖ-2-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-6-(2-фтор-4-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	430,22,57	
559		[4-(6-аминоЖ-2-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	398,22,26	
560		[4-(2-аминоЖ-6-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-5-фтор-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	519,22,70	
561		[4-(6-аминоЖ-2-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-6-(5-диметилкарбамоил-2-фторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	505,12,22	
562		[4-(2-аминоЖ-6-метилпурин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-аминоЖ-6-(2,6-дифтор-3-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	492,13,11	

563		[4-(2-амино-6-метилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	501,22,38	
564		[4-(2-амино-6-метилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(5-диметилкарбамоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	487,22,24	
565		[4-(6-амино-2-метилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	501,22,29	
566		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-морфолин-4-илметилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	488,01,43	
567		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	488,01,42	
568		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-фтор-6-фенилпирдин-2-карбоновой кислоты	392,21,96	

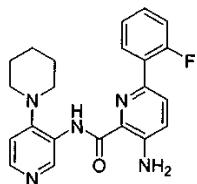
569		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-фтор-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	495,22,02	
570		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2,6-дифторфенил)-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	428,22,03	
571		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	410,22,08	
572		[4-(6-амино-2-трифторометилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-(4-морфолин-4-илметилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	551,12,10	
573		[4-(6-амино-2-трифторометилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 5-амино-2'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[2,4']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	551,11,73	
574		[4-(6-амино-2-трифторометилпirimидин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	550,12,14	

575		(5-амино-3-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2,6-дифторфенил)-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	458,1	2,10
576		(5-амино-3-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	455,1	1,89
577		(3-амино-5-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	483,1	2,53
578		(3-амино-5-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	407,1	1,94
579		(3-амино-5-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	495,2	2,48
580		(3-амино-5-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	419,1	1,97
581		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	481,2	2,45
582		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	405,1	1,86

Методика 14.

Пример 583.

Синтез 3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



Раствор 3-амино-6-бром-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (1,0 экв.), 2-фторфенилбороновой кислоты (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,15 экв.) в смеси 3:1 ДМЭ/2 М Na₂CO₃

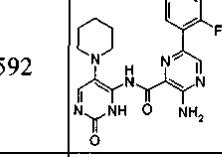
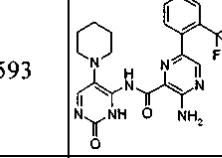
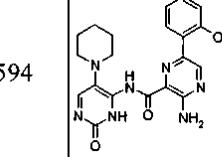
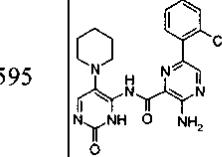
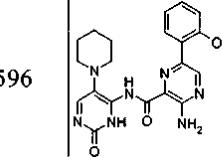
(концентрация=0,1 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°С в течение 1200 с. Органический слой отделяли, концентрировали и непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации получали (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-4-метилфенил)пиколинамид (44%) в виде его соли с ТФК.

ЖХМС (m/z): 421,2 (M⁺); ЖХ R_f=2,23 мин.

Альтернативно, свободное основание и гидрохлорид 3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида можно получить так, как описано в методике 8.

Приведенные ниже соединения получали по методике 14. В отдельных случаях использовали условия реакции Судзуки в безводной среде, описанные в методике 12 (ДМФ с 10 экв. триэтиламина в качестве растворителя).

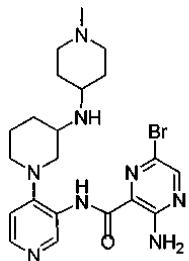
При- мер	Структура	Название	MН+	ЖХ
584		(4-ortho-tолилпиридин-3-ил)-амид 5-амино-2'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	412,2	3,01
585		(4-ortho-tолилпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	417,1	3,24
586		(4-ortho-tолилпиридин-3-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	399,1	3,35
587		(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2'-метокси-[2,3']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	405,2	2,83
588		(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	410,2	3,14
589		(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	392,2	3,22
590		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиридин-4-ил)-амид 3-амино-6-фенилпираzin-2-карбоновой кислоты	392,1	2,95
591		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиридин-4-ил)-амид 3-амино-6-ортотолилпираzin-2-карбоновой кислоты	406,2	3,12

592		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиримидин-4-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	410,1	3,01
593		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиримидин-4-ил)-амид 3-амино-6-(2-трифторметилфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	460,1	3,21
594		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиримидин-4-ил)-амид 3-амино-6-(2-метоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	422,1	3
595		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиримидин-4-ил)-амид 3-амино-6-(2-хлорфенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	426,1	3,12
596		(2-оксо-5-пиперидин-1-ил-2,3-дигидропиримидин-4-ил)-амид 3-амино-6-(2-трифторметоксифенил)-пиразин-2-карбоновой кислоты	476,1	3,34

Методика 15.

Пример 597.

Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(1-метилпиперидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида



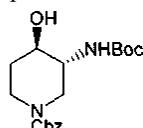
К раствору 3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-бромпиразин-2-карбоксамида в CH_2Cl_2 при комнатной температуре добавляли 1-метилпиперидин-4-он (1,5 экв.), затем триацетоксиборогидрид натрия (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали, очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали и получали 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(1-метилпиперидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид (66%).

ЖХМС (m/z): 489,2 (MH^+).

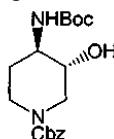
Приведенные ниже соединения получали по методике 15.

Пример	Структура	Название	МН+ ЖХ
598		(3-бензиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислоты	482,1 2,31
599		(3-дибензиламино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислоты	572,2 2,42
600		[3-(1-метил-пиперидин-4-иламино)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил]-амид 3-амино-6-бромпиразин-2-карбоновой кислоты	489,2 1,29

Синтез транс (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



Синтез транс (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



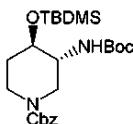
В герметизированном стальном автоклаве раствор (+/-)-бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (1,0 экв.) в насыщенном водном растворе гидроксида аммония и этаноле (1:1, 0,05 М раствор) нагревали при 70 °C в течение 5 ч. Все летучие компоненты удаляли путем пропускания тока N₂, затем к смеси для обработки добавляли этилацетат и воду. Неочищенную смесь региоизомеров (+/-)-бензил-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и (+/-)-бензил-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата вводили в реакцию с Boc₂O (1,0 экв.) и триэтиламином (1,0 экв.) в дихлорметане (0,1 М раствор). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Путем очистки смеси с помощью колоночной флэш-хроматографии получали полярный (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и неполярный (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (от 20 до 40% EtOAc в гексанах, выход 28 и 51% соответственно).

ЖХМС (m/z): 351,1 (M⁺), R_f=0,81 мин, ЖХМС (m/z): 351,1 (M⁺), R_f=0,83 мин.

Энантиомерно чистые (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (для анализа: R_f=6,8 и 9,1 мин соответственно; н-гептан:этанол=70:30 (об.:об.), колонка Chiralpak AD-H prep 250×4,6 мм, скорость потока 1 мл/мин; для препаративного разделения: н-гептан:этанол=80:20 (об.:об.), колонка Chiralpak AS 50×500 мм, скорость потока 90 мл/мин).

Методика 16.

Синтез (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в дихлорметане (0,1 М раствор) последовательно добавляли имидазол (1,1 экв.), ДМАП (0,1 экв.) и TBDMSCl (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После обработки смеси дихлорметаном неочищенный (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат очищали с помощью хроматографии на колонке с

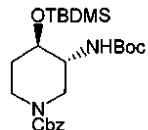
силикагелем (от 10 до 20% EtOAc в гексанах, выход 76%).

ЖХМС (m/z): 365,2.

Синтез

(3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-

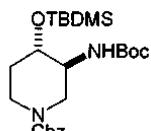
бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилата



По методике 16 (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с TBDMSCl, имидазолом и ДМАП и получали (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 365,2 (M⁺); ЖХ R_f=6,05 мин.

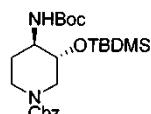
Синтез (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-пиперидин-1-карбоксилата



По методике 16 (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с TBDMSCl, имидазолом и ДМАП и получали (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 365,2 (M⁺); ЖХ R_f=6,05 мин.

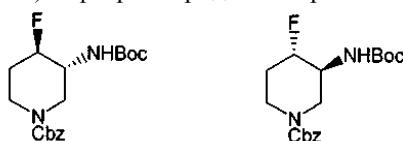
Синтез (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилата



По методике 16 (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с TBDMSCl, имидазолом и ДМАП и получали (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат (81%).

ЖХМС (m/z): 365,2 (M⁺); ЖХ R_f=6,05 мин.

Синтез (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата и (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

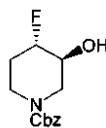


К раствору (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в дихлорметане (0,3 М раствор) при -78 °C добавляли ДАСТ. Реакционную смесь в течение 15 ч медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем к смеси для обработки добавляли этилацетат и воду. Путем очистки смеси с помощью хроматографии на колонке с силикагелем получали (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (30% EtOAc в гексанах, выход 40%).

ЖХМС (m/z): 253,1; ЖХ R_f=4,08 мин.

Энантиомерно чистые (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат и (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (для анализа: R_f=9,4 и 12,6 мин соответственно; н-гептан:изопропанол=90:10 (об.:об.), колонка Chiralpak AS 250×4,6 мм, скорость потока 1 мл/мин. Для препаративного разделения: н-гептан:изопропанол=90:10 (об.:об.), колонка Chiralpak AS 50×500 мм, скорость потока 90 мл/мин).

Синтез транс-(+/-)-бензил-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата

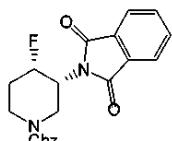


В герметизированном стеклянном автоклаве раствор (+/-)-бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (1,0 экв.) и Et₃N·3HF (1 экв.) нагревали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безвод-

ным сульфатом натрия и фильтровали. Летучие компоненты удаляли и с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (от 20 до 40% EtOAc в гексанах, выход 53%) получали (+/-)-бензил-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 254,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,86 мин.

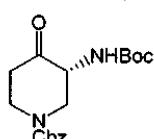
Синтез транс (+/-)-бензил-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата



К раствору трифенилfosфина (3,0 экв.) в толуоле (0,25 М раствор) при комнатной температуре добавляли ДЭАД (диэтилазодикарбоксилат) (3,0 экв.) и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли (+/-)-бензил-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин добавляли фталимид (3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Летучие компоненты удаляли и с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (от 10 до 20% EtOAc в гексанах, выход 20%) получали (+/-)-бензил-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 383,0 (MH⁺), R_f=1,0 мин.

Синтез (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата

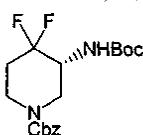


К раствору (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в дихлорметане (0,1 М раствор) добавляли перидинан Десса-Мартина (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и 0,1н. водный раствор Na₂S₂O₃ и затем смесь перемешивали в течение 30 мин и обрабатывали этилацетатом. Неочищенный бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат очищали с помощью фланш-хроматографии (30% EtOAc в гексанах, выход 70%).

ЖХМС (m/z): 249,2 (MH⁺); ЖХ R_f=3,98 мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): 1,41 (1H, s), 2,1-2,59 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,09 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,19 (2H, m), 5,45 (1H, m), 7,39 (5H, m).

Синтез (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата



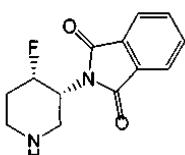
К раствору (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в дихлорметане (0,3 М раствор) добавляли ДАСТ (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию останавливали путем прибавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ до прекращения выделения газа, затем реакционную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Неочищенный (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат очищали с помощью фланш-хроматографии (от 10 до 40% EtOAc в гексанах, выход 35%).

ЖХМС (m/z): 271,0 (MH⁺), ЖХ R_f=4,2 мин.

¹Н ЯМР (CDCl₃): 1,26 (9H, s), 1,90 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,98 (1H, t, J=11,2 Гц), 3,20 (1H, t, J=11,6), 4,00 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,76 (1H, m), 5,11 (1H, m), 7,36 (1H, m).

Методика 17.

Синтез цис-(+/-)-2-(4-фторпиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

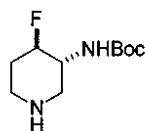


К раствору (+/-)-бензил-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в этаноле и этилацетате (1:1, 0,2 М раствор) в атмосфере N₂ добавляли Pd/C (20 мас.-%). Реакционную смесь продували с помощью подаваемого из баллона H₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат сушили в вакууме. Неочищенный (+/-)-2-(4-фторпиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки (>99%).

ЖХМС (m/z): 249,1 (MH⁺), R_f=0,49 мин.

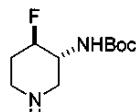
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (+/-)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный (+/-)-трет-бутил-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 219,2 (MH⁺), ЖХ R_f=0,45 мин.

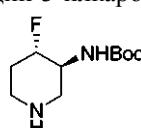
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный (+/-)-трет-бутил-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 219,2 (MH⁺), ЖХ R_f=0,45 мин.

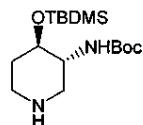
Синтез трет-бутил-(3S,4S)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный (+/-)-трет-бутил-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (93%).

ЖХМС (m/z): 219,2 (MH⁺), ЖХ R_f=0,45 мин.

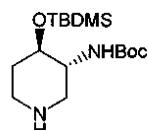
Синтез транс-(+/-)-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (+/-)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный (+/-)-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 331,3 (MH⁺).

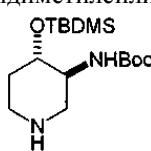
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 331,3 (MH⁺).

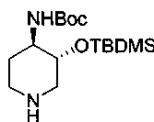
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоxикарбониламино)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный трет-бутил-(3S,4S)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 331,3 (MH⁺).

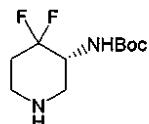
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамата



По методике 17, используя (+/-)-бензил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали (+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 331,2 (M⁺).

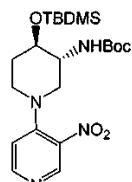
Синтез (+/-)-трет-бутил-4,4-дифторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 17, используя (+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали неочищенный (+/-)-трет-бутил-4,4-дифторпиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 237,0 (M⁺).

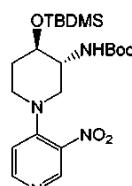
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, транс-(+/-)-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в ДМФ, получали (+/-)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (98%).

ЖХМС (m/z): 453,3 (M⁺); ЖХ R_t=4,01 мин.

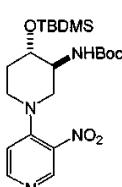
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в ДМФ, получали трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (98%).

ЖХМС (m/z): 453,3 (M⁺); ЖХ R_t=4,01 мин.

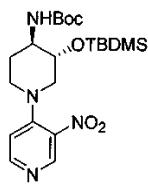
Синтез трет-бутил-(3S,4S)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, трет-бутил-(3S,4S)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в ДМФ, получали трет-бутил-(3S,4S)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (98%).

ЖХМС (m/z): 453,3 (M⁺); ЖХ R_t=4,01 мин.

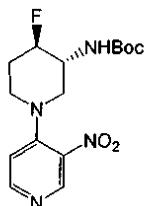
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамата и триэтиламина в этаноле, получали (+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-4-илкарбамат (75%).

ЖХМС (m/z): 453,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,46 мин.

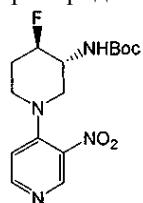
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (+/-)-трет-бутил-4-фторпиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в этаноле, получали (+/-)-трет-бутил-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (91%).

ЖХМС (m/z): 341,0 (M⁺); ЖХ R_f=2,37 мин.

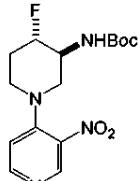
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, трет-бутил-(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в этаноле, получали трет-бутил-(3R,4R)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (91%).

ЖХМС (m/z): 341,0 (M⁺); ЖХ R_f=2,37 мин.

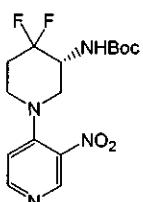
Синтез трет-бутил-(3S,4S)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, трет-бутил-(3S,4S)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в этаноле, получали трет-бутил-(3S,4S)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (91%).

ЖХМС (m/z): 341,0 (M⁺); ЖХ R_f=2,37 мин.

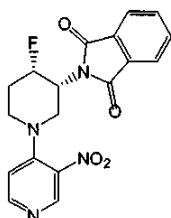
Синтез (+/-)-трет-бутил-4,4-дифтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (+/-)-трет-бутил-4,4-дифторпиперидин-3-илкарбамата и триэтиламина в этаноле, получали (+/-)-трет-бутил-4,4-дифтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (91%).

ЖХМС (m/z): 359,1 (M⁺).

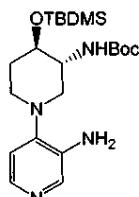
Синтез цис-(+/-)-2-(4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (±)-2-(4-фторпиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона и триэтиламина в ДМФ, получали (±)-2-(4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (45%).

ЖХМС (m/z): 371,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,23 мин.

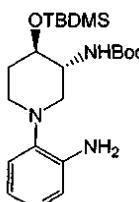
Синтез транс-(±)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, (±)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали (±)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 423,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,78 мин.

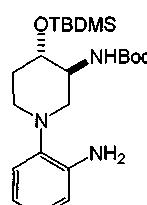
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 423,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,78 мин.

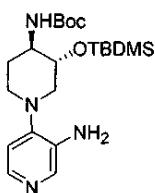
Синтез трет-бутил-(3S,4S)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, трет-бутил-(3R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 423,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,78 мин.

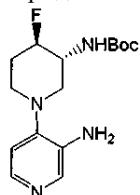
Синтез транс-(±)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, (+/-)-трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-4-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали (+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 423,3 (MH⁺); ЖХ R_t=3,62 мин.

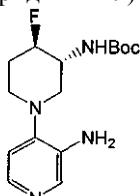
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, (+/-)-трет-бутил-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали (+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 311,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,14 мин.

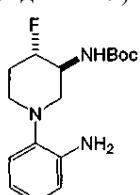
Синтез трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, трет-бутил-(3R,4R)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 311,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,14 мин.

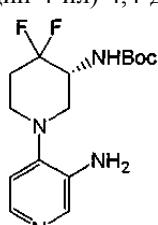
Синтез трет-бутил-(3S,4S)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, трет-бутил-(3S,4S)-4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 311,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,14 мин.

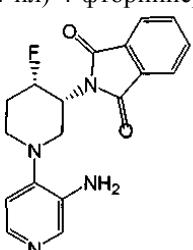
Синтез (+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, (+/-)-трет-бутил-4,4-дифтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат и триэтиламин в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали (+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-илкарбамат (>99%).

ЖХМС (m/z): 329,1 (MH⁺).

Синтез цис-(+/-)-2-(1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

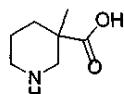


По методике 2, приведенной в примере 49, (+/-)-2-(4-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион в этаноле и этилацетате (1:1, 0,1 М раствор) восстанавливали и получали (+/-)-2-(1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (87%).

ЖХМС (m/z): 341,1 (M⁺); ЖХ R_f=2,23 мин.

Методика 18.

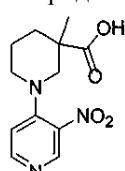
Синтез 3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты



К раствору 1-(трет-бутилпиперидин-3-карбоновой кислоты (1 экв.) в CH₂Cl₂ (0,5 М) добавляли ТФК. После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и один раз азеотропно перегоняли с толуолом и получали 3-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту (соль с ТФК). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Методика 19.

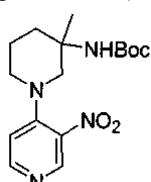
Синтез 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты



К раствору 3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (1 экв.) и ДИЭА (3 экв.) в i-PrOH (0,1 М) добавляли 4-хлор-3-нитропиридин (1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 60°C в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1,0н. раствором NaOH. Объединенные водные промывочные растворы подкисляли 1,0н. раствором HCl до pH 4 и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-карбоновую кислоту.

ЖХ/МС (m/z): 266,2 (M⁺).

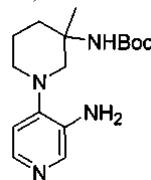
Синтез трет-бутил-3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



К смеси 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1 экв.) и безводного t-BuONa (0,3 М) добавляли дифенилфосфорилазид (1,2 экв.), затем быстро добавляли Et₃N (2 экв.). К реакционной колбе присоединяли охлаждаемый воздухом обратный холодильник и патрубок для выхода газа, смесь нагревали на масляной бане при 85°C в течение 3 дней. Неочищенную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали рассолом и затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂, вводили в колонку с SiO₂ и очищали с помощью фланш-хроматографии (10-20-40% EtOAc в гексанах) и получали трет-бутил-3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХ/МС (m/z): 337,2 (M⁺).

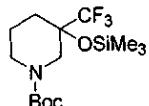
Синтез трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-илкарбамата



К продуваемому с помощью N₂ раствору трет-бутил-3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1 экв.) в MeOH (0,2 М) добавляли 10% палладий на угле (0,1 экв.). Реакционную смесь продували H₂ при атмосферном давлении и КТ в течение 16 ч. Неочищенные твердые вещества отфильтровывали через слой целита, помещенного на бумагу в воронке Бюхнера, промывали с помощью EtOAc и MeOH и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂, вводили в колонку с SiO₂ и очищали с помощью фланш-хроматографии (1:2 EtOAc в гексанах + 5% MeOH) и получали трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-илкарбамат.

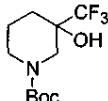
ЖХ/МС (m/z): 307,2 (M⁺).

Синтез трет-бутил-3-(трифторметил)-3-(триметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в ТГФ (0,4 М), охлажденному с помощью бани со льдом, добавляли триметил(трифторметил)силан (1,2 экв.), затем быстро добавляли 1,0 М раствор ТБАФ (тетрабутиламмонийфторид) в ТГФ (0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали рассолом, затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный трет-бутил-3-(трифторметил)-3-(триметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилат, который использовали без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата

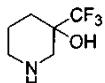


К раствору трет-бутил-3-(трифторметил)-3-(триметилсилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в ТГФ (0,2 М) добавляли 1,0 М раствор ТБАФ в ТГФ (1 экв.). После перемешивания при КТ в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали рассолом, затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂, вводили в колонку с SiO₂ и очищали с помощью фланш-хроматографии и получали трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -83,74 част./млн.

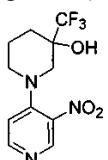
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,04-4,16 (m, 2H), 2,72-3,01 (m, 2H), 1,50-2,04 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Синтез 3-(трифторметил)пиперидин-3-ола



По методике 18, используя трет-бутил-3-гидрокси-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат, получали 3-(трифторметил)пиперидин-3-ол (соль с ТФК). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

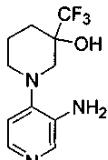
Синтез 1-(3-нитропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ола



По методике 19, используя 3-(трифторметил)пиперидин-3-ол, получали 1-(3-нитропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ол.

ЖХ/МС (m/z): 292,0 (M⁺).

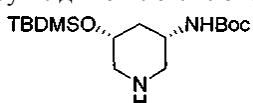
Синтез 1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ола



По методике 2, приведенной в примере 49, используя 1-(3-нитропиридин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ол, получали 1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ол.

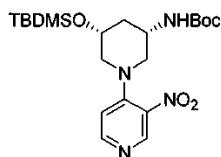
ЖХ/МС (m/z): 262,0 (M⁺).

Синтез трет-бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



трет-Бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат получали по запатентованной методике, описанной в Y., Zhou; WO 2005028467.

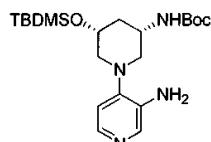
Синтез трет-бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 19, используя трет-бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат, получали трет-бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХ/МС (m/z): 453,2 (M⁺).

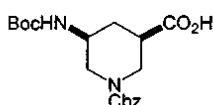
Синтез трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, используя трет-бутил-(3S,5R)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат, получали трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХ/МС (m/z): 423,2 (M⁺).

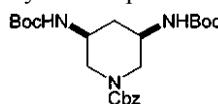
Синтез цис-(+/-)-1-(бензилоксикарбонил)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты



К раствору цис-(+/-)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1,0 экв.) в дихлорметане (0,2 М) добавляли ДИЭА (1,1 экв.), затем N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (1,0 экв.); реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К неочищенному остатку добавляли EtOAc и 1н. раствор HCl. После экстракции органический слой промывали рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали цис-(+/-)-1-(бензилоксикарбонил)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновую кислоту (выход 99%).

ЖХМС (m/z): 379,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,55 мин.

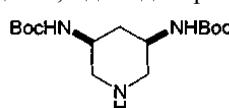
Синтез цис-(+/-)-бензил-3,5-бис-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор цис-(+/-)-1-(бензилоксикарбонил)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,17 ммоль), ДФФА (дифенилфосфорилазид, 1,04 г, 3,81 ммоль) и ДИЭА (1,1 мл, 6,35 ммоль) в t-BuOH (10 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К неочищенному остатку добавляли EtOAc (300 мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (150 мл) и рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали цис-(+/-)-бензил-3,5-бис-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилат (23%).

ЖХМС (m/z): 350 (за вычетом одного Boc (M⁺)); ЖХ R_f=4,40 мин.

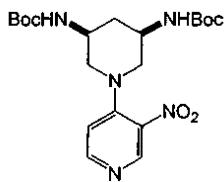
Синтез трет-бутил-цис-(+/-)-пиперидин-3,5-диилдикарбамата



По методике 17, используя цис-(+/-)-бензил-3,5-бис-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилат, получали трет-бутил-цис-(+/-)-пиперидин-3,5-диилдикарбамат (выход 99%).

ЖХМС (m/z): 316,2 (M⁺).

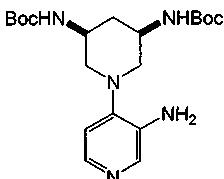
Синтез трет-бутил-цис-(+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3,5-диилдикарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, трет-бутил-цис-(+/-)-пиперидин-3,5-диилдикарбамата и триэтиламина в ДМФ, получали трет-бутил-цис-(+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3,5-диилдикарбамат.

ЖХМС (m/z): 438,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,95 мин.

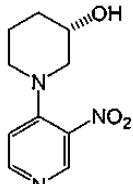
Синтез цис-трет-бутил-(+/-)-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3,5-диилдикарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, цис-(+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3,5-диилдикарбамат в этаноле восстанавливали и получали цис-трет-бутил-(+/-)-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3,5-диилдикарбамат (78%).

ЖХМС (m/z): 408,2 (MH⁺); ЖХ R_t=2,63 мин.

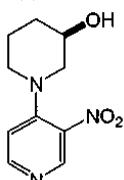
Синтез (S)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (S)-3-гидроксипиперидина и триэтиламина в ДМФ, получали (S)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ол.

ЖХМС (m/z): 224,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,06 мин.

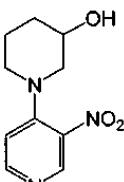
Синтез (R)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (R)-3-гидроксипиперидина и триэтиламина в ДМФ, получали (R)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ол.

ЖХМС (m/z): 224,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,06 мин.

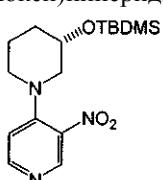
Синтез (+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, (+/-)-3-гидроксипиперидина и триэтиламина в ДМФ, получали (+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ол.

ЖХМС (m/z): 224,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,06 мин.

Синтез (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридины

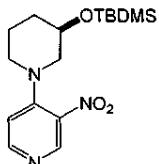


К раствору (S)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола и TBDMSCl (2,1 экв.) в ДМФ добавляли

имидаэол (4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в EtOAC и промывали водой, затем насыщенным рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали искомый продукт, (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин.

ЖХМС (m/z): 338,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,43 мин.

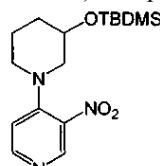
Синтез (R)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридина



К раствору (R)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола и TBDMSCl (2,1 экв.) в ДМФ добавляли имидазол (4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в EtOAC и промывали водой, затем насыщенным рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали искомый продукт, (R)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин.

ЖХМС (m/z): 338,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,43 мин.

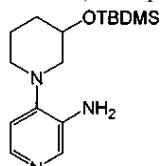
Синтез (+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридина



К раствору (+/-)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола и TBDMSCl (2,1 экв.) в ДМФ добавляли имидазол (4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в EtOAC и промывали водой, затем насыщенным рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали искомый продукт, (+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин.

ЖХМС (m/z): 338,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,43 мин.

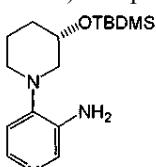
Синтез (+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина



По методике 2, приведенной в примере 49, (+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин в этаноле восстанавливали и получали трет-бутил-(+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин.

ЖХМС (m/z): 308,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,47 мин.

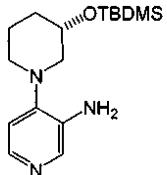
Синтез (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина



По методике 2, приведенной в примере 49, (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин в этаноле восстанавливали и получали трет-бутил (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин (выход 67% за 3 стадии).

ЖХМС (m/z): 308,2 (M⁺); ЖХ R_f=3,47 мин.

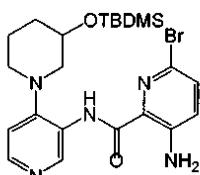
Синтез (R)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амина



По методике 2, приведенной в примере 49, (R)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)-3-нитропиридин в этаноле восстанавливали и получали трет-бутил (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин.

ЖХМС (m/z): 308,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,47 мин.

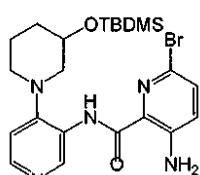
Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид.

ЖХМС (m/z): 506,2 (M⁺); ЖХ R_t=4,03 мин.

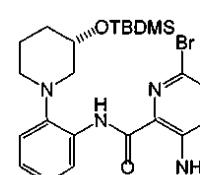
Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали 3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид.

ЖХМС (m/z): 506,2 (M⁺); ЖХ R_t=4,03 мин.

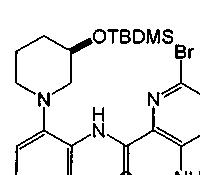
Синтез (S)-3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил (S)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали (S)-3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид.

ЖХМС (m/z): 506,2 (M⁺); ЖХ R_t=4,03 мин.

Синтез (R)-3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида

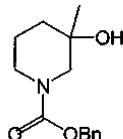


По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил (R)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали (R)-3-амино-6-бром-N-(4-(3-(трет-

бутилдиметилсилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)николинамид.

ЖХМС (m/z): 506,2 (M⁺); ЖХ R_t=4,03 мин.

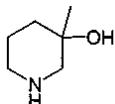
Синтез бензил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата



К раствору бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,33 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при -78°C медленно добавляли MeMgBr (3,6 мл, 3 М раствор в ТГФ, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем медленно нагревали до КТ. Реакцию останавливали с помощью NH₄Cl и смесь растворяли в EtOAc (300 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl и рассолом, сушили и фильтровали, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали бензил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (выход 53%).

ЖХМС (m/z): 250,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,98 мин.

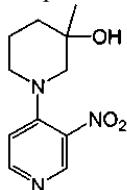
Синтез 3-метилпиперидин-3-ола



По методике 17, используя бензил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, получали 3-метилпиперидин-3-ол (70%).

ЖХМС (m/z): 116,1 (M⁺).

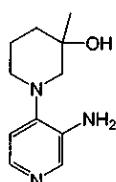
Синтез 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ола



По методике, приведенной в примере 1, используя по 1 экв. 4-хлор-3-нитропиридина, 3-метилпиперидин-3-ола и триэтиламина в ДМФ, получали 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ол.

ЖХМС (m/z): 238,1 (M⁺); ЖХ R_t=1,39 мин.

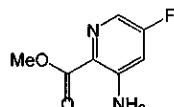
Синтез 1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола



По методике 2, приведенной в примере 49, 3-метил-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-ол в этаноле восстанавливали и получали 1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (80%).

ЖХМС (m/z): 208,1 (M⁺); ЖХ R_t=1,32 мин.

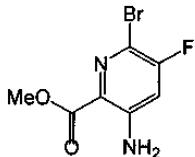
Синтез метил-3-амино-5-фторниколината



В герметизированном стальном автоклаве раствор 2-бром-5-фторпиридин-3-амина (1,0 экв.), триэтиламина (1,6 экв.) и Pd(БИНАФ)Cl₂ (БИНАФ - 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (0,0015 экв.) в безводном метаноле (0,4 М раствор) нагревали при 100°C. Через 3 ч повторно добавляли катализатор Pd (0,0015 экв.) и реакционную смесь повторно нагревали при такой же температуре в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры коричневый осадок отфильтровывали и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc, затем промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После удаления летучих веществ получали неочищенный желтый продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (40%).

ЖХМС (m/z): 271,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,56 мин.

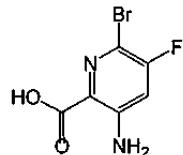
Синтез метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколината



К раствору метил-3-амино-5-фторпиколината (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,3 М раствор) при комнатной температуре в течение 2 мин добавляли NBS (1,1 экв.). Реакцию останавливали водой, затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (от 20 до 50% EtOAc в гексанах) и получали метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколинат (41%).

ЖХМС (m/z): 249,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,80 мин.

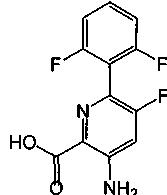
Синтез 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновой кислоты



К раствору метил-3-амино-5-фторпиколината (1,0 экв.) в тетрагидрофуране и метаноле (2:1, 0,2 М раствор) при комнатной температуре добавляли LiOH (1,8 экв., 1 М водный раствор). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и нейтрализовывали 1,0н. водным раствором HCl. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После удаления летучих веществ получали неочищенную 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновую кислоту, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (92%).

ЖХМС (m/z): 234,2 (MH⁺); ЖХ R_f=2,25 мин.

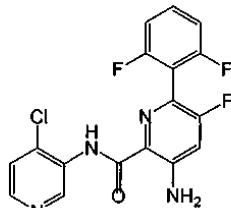
Синтез 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколиновой кислоты



В сосуде для микроволнового реактора к раствору метил-3-амино-5-фторпиколината (1,0 экв.) в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1, 0,05 М) добавляли 2,6-дифторфенилбороновую кислоту (3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 10 мин. Затем повторно добавляли 2,6-дифторфенилбороновую кислоту (3,0 экв.) и реакционную смесь повторно нагревали в микроволновой реакторе при 140°C в течение 10 мин. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли H₂O и EtOAc и органическую фазу промывали рассолом, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Очищенные фракции нейтрализовывали с помощью NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc, концентрировали и получали чистый метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинат (34%). Метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинат (1,0 экв.) растворяли в ТГФ и MeOH (2:1, 0,2 М), затем добавляли LiOH (1,8 экв., 1 М водный раствор). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакцию останавливали 1н. раствором HCl (1,8 экв.) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенную 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколиновую кислоту использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (88%).

ЖХМС (m/z): 269,0 (MH⁺); ЖХ R_f=3,26 мин.

Синтез 3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида

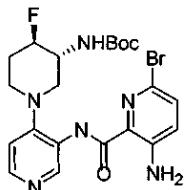


К раствору 4-хлорпиридин-3-амина (1,0 экв.) и 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколиновой кислоты (1,0 экв.) в NMP (1 М) последовательно добавляли HOAT и EDCI. Реакционную смесь переме-

шивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали 3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид (14%).

ЖХМС (m/z): 379,0 (MH⁺); ЖХ R_t=3,49 мин.

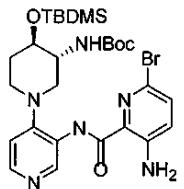
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и после очистки получали (+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат (20%).

ЖХМС (m/z): 510,9 (MH⁺).

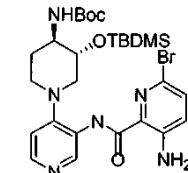
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат (27%).

ЖХМС (m/z): 621,2 (MH⁺); ЖХ R_t=4,41 мин.

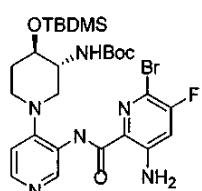
Синтез (+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и получали транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат (20%).

ЖХМС (m/z): 623,2 (MH⁺); ЖХ R_t=4,12 мин.

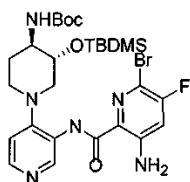
Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновой кислотой и получали транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 641,2 (MH⁺); ЖХ R_t=4,47 мин.

Синтез транс-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамата

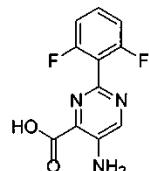


По методике 11, приведенной в примере 305, транс-(+/-)-терт-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-3-(терт-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновой кислотой и получали транс-(+/-)-терт-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-3-(терт-бутилдиметилсилокси)пиперидин-4-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 641,2 (M⁺); ЖХ R_f=4,73 мин.

Методика 20.

Синтез 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)пиридин-4-карбоновой кислоты



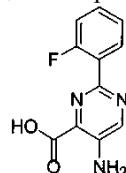
К охлажденной с помощью бани со льдом смеси 2,6-дифторбензимидамигидрохлорида (2 экв.) в EtOH (0,1 М) добавляли 2,68 М раствор NaOEt в EtOH (3 экв.). Полученной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в атмосфере N₂ в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор мукобромной кислоты (1 экв.) в EtOH и реакционную смесь нагревали на масляной бане при 50°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли H₂O и 1,0н. раствор NaOH и водную смесь промывали с помощью EtOAc. Водную фазу подкисляли 1,0н. раствором HCl до pH 4, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты один раз промывали рассолом, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 5-бром-2-(2,6-дифторфенил)пиридин-4-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (m/z): 316,9 (M⁺); ЖХ R_f=2,426 мин.

В сосуде для микроволнового реактора к смеси 5-бром-2-(2,6-дифторфенил)пиридин-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и 28% водного раствора гидроксида аммония добавляли CuSO₄ (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 25 мин. Реакционный сосуд охлаждали твердым диоксидом углерода в течение 30 мин, затем сосуд открывали и смесь концентрировали в вакууме. К полученным твердым веществам добавляли 1,0н. раствор HCl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты один раз промывали рассолом, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)пиридин-4-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (m/z): 252,0 (M⁺); ЖХ R_f=2,043 мин.

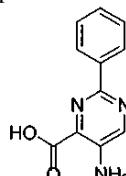
Синтез 5-амино-2-(2-фторфенил)пиридин-4-карбоновой кислоты



По методике 20 5-амино-2-(2-фторфенил)пиридин-4-карбоновую кислоту получали из 2-фторбензимидамигидрохлорида.

ЖХ/МС (m/z): 234,0 (M⁺), R_f=0,70 мин.

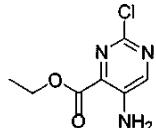
Синтез 5-амино-2-фенилпиридин-4-карбоновой кислоты



По методике 20 5-амино-2-фенилпиридин-4-карбоновую кислоту получали из бензимидамигидрохлорида.

ЖХ/МС (m/z): 216,1 (M⁺).

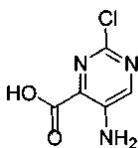
Синтез этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата



К продуваемой с помощью N_2 смеси этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1 экв.) и оксида магния (2 экв.) в 1,4-диоксане (0,15 М) добавляли 10% палладий на угле (0,2 экв.). Реакционную смесь продували с помощью H_2 при атмосферном давлении и КТ. Через 16 ч повторно добавляли 10% Pd/C (0,3 экв.) и MgO (5 экв.) и реакцию продолжали проводить при продувании с помощью H_2 при атмосферном давлении и КТ в течение 6 ч. Неочищенные твердые вещества отфильтровывали через слой целита, помещенного на бумагу в воронке Бюхнера, и промывали с помощью CH_2Cl_2 . Фильтрат переносили в делительную воронку, дважды промывали с помощью H_2O и один раз рассолом, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 , вводили в колонку с SiO_2 и очищали с помощью фляш-хроматографии (10-20-30% EtOAc в гексанах) и получали этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилат.

ЖХ/МС (m/z): 202,0 (MH^+).

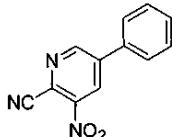
Синтез 5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты



К смеси этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата (1 экв.) в H_2O (0,1 М) и ТГФ (0,1 М) при перемешивании добавляли 0,5 М водный раствор LiOH (1,5 экв.). Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение 2 ч. Добавляли 1,0н. раствор HCl и неочищенную смесь концентрировали в вакууме для удаления оставшегося ТГФ. Полученные твердые вещества собирали на бумаге, помещенной в воронке Бюхнера, и сушили в вакууме в течение 16 ч и получали 5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоновую кислоту.

ЖХ/МС (m/z): 174,0 (MH^+); ВЭЖХ $R_f=1,148$ мин.

Синтез 3-нитро-5-фенилпиколинонитрила



В стеклянной трубке высокого давления 5-бром-3-нитропиколинонитрил (1 экв.) и фенилбороновую кислоту (1,5 экв.) смешивали с 15 мл 1,4-диоксана и 5 мл 2 М водного раствора Na_2CO_3 . Реакционную смесь дегазировали путем пропускания тока безводного N_2 в течение 5 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл этилацетата и промывали водой, рассолом, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который растирали с ДХМ, эфиром и гексанами и получали чистое искомое соединение.

ЖХ/МС (m/z): 226,1 (MH^+).

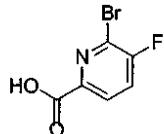
Синтез 3-амино-5-фенилпиколиновой кислоты



К раствору 3-нитро-5-фенилпиколинонитрила (1 экв.) в 10 мл ДМФ при комнатной температуре добавляли дигидрохлорид олова(II) (7,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью 150 мл этилацетата и 30 мл триэтиламина. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали твердое вещество, к которому добавляли 2 мл концентрированной HCl. Смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 90°C в течение 10 мин. После выдерживания смеси в течение ночи твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в 10 мл 1н. раствора NaOH. Полученную смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Водный слой подкисляли 1н. раствором HCl до pH 7,0 и получали 3-амино-5-фенилпиколиновую кислоту, которую собирали фильтрованием.

ЖХ/МС (m/z): 215,1 (MH^+).

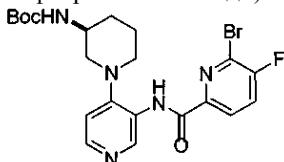
Синтез 6-бром-5-фторпиколиновой кислоты



К 2-бром-3-фтор-6-метилпиридину (2,0 г, 10,58 ммоль) в H_2O (30 мл) добавляли перманганат калия (1,67 г, 10,58 ммоль). Раствор нагревали при 100°C в течение 5 ч, затем повторно добавляли перманганат калия (1,67 г, 10,58 ммоль). После нагревания в течение еще 48 ч вещество фильтровали через целин (4 см×2 дюйма) и промывали с помощью H_2O (150 мл). Объединенные водные слои подкисляли 1н. раствором HCl до pH 4, экстрагировали этилацетатом (200 мл), промывали с помощью $\text{NaCl}_{(\text{нас.})}$, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и получали 6-бром-5-фторпиколиновую кислоту (17%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (m/z): 221,9 (MH^+); ЖХ R_t =2,05 мин.

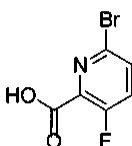
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11 (пример 305) (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-5-фторпиколиновой кислотой и получали неочищенный (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (92%), который использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 496,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,90 мин.

Синтез 6-бром-3-фторпиколиновой кислоты



К 6-бром-3-фтор-2-метилпиридину (2,0 г, 10,58 ммоль) в H_2O (200 мл) добавляли перманганат калия (1,67 г, 10,58 ммоль). Раствор нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и вещество фильтровали через целин (4 см×2 дюйма) и промывали с помощью H_2O (150 мл). Объединенные водные слои подкисляли 1н. раствором HCl до pH 4, экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), промывали с помощью $\text{NaCl}_{(\text{нас.})}$, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и получали 6-бром-3-фторпиколиновую кислоту (18%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (m/z): 221,9 (MH^+); ЖХ R_t =1,71 мин.

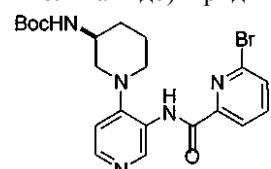
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-3-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11 (пример 305) (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-3-фторпиколиновой кислотой и получали (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-3-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат, который непосредственно использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 496,2 (MH^+); ЖХ R_t =2,71 мин.

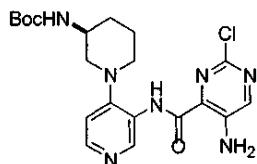
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11 (пример 305) (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бромпиколиновой кислотой и после очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc) получали (S)-трет-бутил-1-(3-(6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (82%).

ЖХМС (m/z): 478,1 (MH^+); ЖХ R_t =2,84 мин.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата

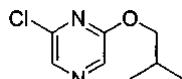


По методике 11 (пример 305) (S)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислотой и после очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc) получали (S)-трет-бутил-1-(3-(5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (10%).

ЖХМС (m/z): 433,1 (MH^+); ЖХ R_f =2,46 мин.

Методика 21.

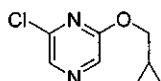
Синтез 2-хлор-6-изобутооксириазина



В высушеннюю пламенем круглодонную колбу помещали 95% суспензию NaH (1,1 экв.) в безводном ТГФ (0,3 М). Смесь при перемешивании охлаждали в бане из воды со льдом до 0°C и шприцем по каплям добавляли 2-метил-1-пропанол (1 экв.). Через 30 мин добавляли 2,6-дихлорпиразин (1 экв.), затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl и неочищенную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали один раз с помощью H_2O и один раз рассолом, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 , вводили в колонку с SiO_2 и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: 9:1 гексаны/EtOAc) и получали 2-хлор-6-изобутооксириазин.

ЖХ/МС (m/z): 187,1 (MH^+).

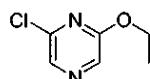
Синтез 2-хлор-6-(циклогексилметокси)пиразина



2-Хлор-6-(циклогексилметокси)пиразин получали по методике 21.

ЖХ/МС (m/z): 185,0 (MH^+).

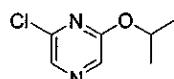
Синтез 2-хлор-6-этоксириазина



2-Хлор-6-этоксириазин получали по методике 21.

ЖХ/МС (m/z): 159,0 (MH^+).

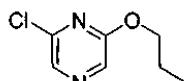
Синтез 2-хлор-6-изопропоксириазина



2-Хлор-6-изопропоксириазин получали по методике 21.

ЖХ/МС (m/z): 173,1 (MH^+).

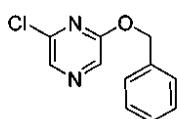
Синтез 2-хлор-6-пропоксириазина



2-Хлор-6-пропоксириазин получали по методике 21.

ЖХ/МС (m/z): 173,1 (MH^+).

Синтез 2-(бензилокси)-6-хлорпиразина

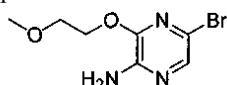


2-(Бензилокси)-6-хлорпиразин получали по методике 21.

ЖХ/МС (m/z): 221,0 (MH^+).

Методика 22.

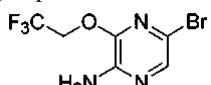
Синтез 5-бром-3-(2-метоксиэтокси)пиразин-2-амина



В высушеннюю пламенем круглодонную колбу помещали 95% суспензию NaH (1,3 экв.) в безводном ТГФ (0,2 М). Смесь при перемешивании охлаждали в бане из воды со льдом до 0°C и шприцем по каплям добавляли 2-метоксиэтанол (1,2 экв.). Через 30 мин добавляли 3,5-дibромпиразин-2-амин (1 экв.), затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и неочищенную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали один раз с помощью H₂O и один раз рассолом, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 5-бром-3-(2-метоксиэтокси)пиразин-2-амин.

ЖХ/МС (m/z): 250,0 (MH⁺).

Синтез 5-бром-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-амина

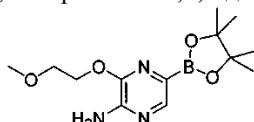


5-Бром-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-амин получали по методике 22.

ЖХ/МС (m/z): 274,0 (MH⁺).

Методика 23.

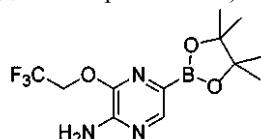
Синтез 3-(2-метоксиэтокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиразин-2-амина



В сосуде для микроволнового реактора к раствору 5-бром-3-(2-метоксиэтокси)пиразин-2-амина (1 экв.) в диоксане (0,25 М) добавляли бис-(пинаколято)дибор (2 экв.), Pd(dba)₂ (0,05 экв.), PCy₃ (0,075 экв.) и KOAc (3 экв.). Затем реакционную смесь дважды нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 600 с. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без обработки и дополнительной очистки.

ЖХ/МС (m/z): 214,1/296,1 (MH⁺).

Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-амина

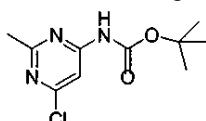


5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-амин получали из 5-бром-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-амина по методике 22.

ЖХ/МС (m/z): 238,1 (MH⁺).

Методика 24.

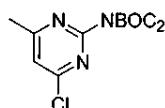
Синтез трет-бутил-6-хлор-2-метилпиrimидин-4-илкарбамата



К раствору 6-хлор-2-метилпиrimидин-4-амина (1,0 экв.) в ТГФ (0,17 М) добавляли BOC₂O (1,1 экв.) и ДМАП (катализическое количество). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и получали неочищенное желтое вещество, которое фильтровали через слой SiO₂, элюируя с помощью EtOAc и гексанами (1:1), и получали почти белое твердое вещество (78%).

ЖХМС (m/z): 244,1 (MH⁺); ЖХ R_f=3,69 мин.

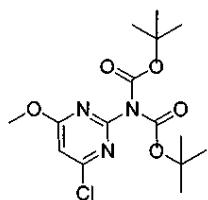
Синтез 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метилпиrimидин-2-амина



По методике 24, используя 4-хлор-6-метилпиrimидин-2-амин (1,0 экв.), BOC₂O (2,0 экв.) и ДМАП (катализическое количество), получали 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метилпиrimидин-2-амин с выходом 71%.

ЖХМС (m/z): 344,2 (MH⁺); ЖХ R_f=4,3 мин.

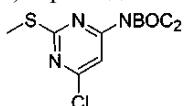
Синтез 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метокси пиrimидин-2-амина



По методике 24, используя 4-хлор-6-метоксипиrimидин-2-амин (1,0 экв.), BOC_2O (2,0 экв.) и ДМАП (катализическое количество), получали 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метоксипиrimидин-2-амин с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 360,2 (MH^+); ЖХ $R_t=5,70$ мин.

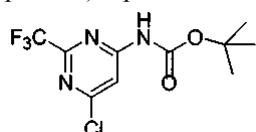
Синтез 6-хлор-N,N-ди-BOC-2-(метилтио)пирамидин-4-амина



По методике 24, используя 6-хлор-2-(метилтио)пирамидин-4-амин (1,0 экв.), BOC_2O (2,0 экв.) и ДМАП (катализическое количество), получали 6-хлор-N,N-ди-BOC-2-(метилтио)пирамидин-4-амин с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 376,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,9$ мин.

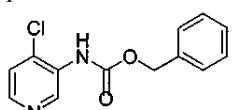
Синтез трет-бутил-6-хлор-2-(трифторметил)пирамидин-4-илкарбамата



По методике 24, используя 6-хлор-2-(трифторметил)пирамидин-4-амин (1,0 экв.), BOC_2O (1,0 экв.) и ДМАП (катализическое количество), получали трет-бутил-6-хлор-2-(трифторметил)пирамидин-4-илкарбамат с выходом 64%.

ЖХМС (m/z): 298,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,73$ мин.

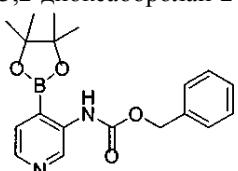
Синтез бензил-4-хлорпиридин-3-илкарбамата



Раствор бензилхлорформиата (1,1 экв.) в ТГФ (1,85 М) медленно добавляли к раствору 3-амино-4-хлорпиридина (1,0 экв.) и пиридина (1,5 экв.) в ТГФ (1,0 М) и перемешивали при КТ в течение 3,5 ч (с течением времени образовывался осадок). Реакцию останавливали с помощью H_2O (100 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл), промывали с помощью $\text{NaCl}_{\text{нас.}}$ (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и летучие компоненты удаляли в вакууме. Продукт осаждали из смеси гексан/ EtOAc и получали бензил-4-хлорпиридин-3-илкарбамат (34%).

ЖХМС (m/z): 263,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,33$ мин.

Синтез бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-3-илкарбамата

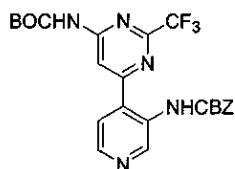


В круглодонной колбе раствор бензил-4-хлорпиридин-3-илкарбамата (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дибора (2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 экв.), PCy_3 (0,075 экв.) и KOAc (2,0 экв.) в диоксане (0,19 М) дегазировали путем пропускания через него азота в течение 10 мин. Реакционную колбу нагревали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, смесь фильтровали через активированный древесный уголь и целик и промывали с помощью EtOAc . Фильтрат концентрировали и получали густой темно-коричневый продукт.

ЖХМС (m/z): 273 (MH^+ для соответствующей бороновой кислоты); ЖХ $R_t=1,93$ мин.

Методика 25.

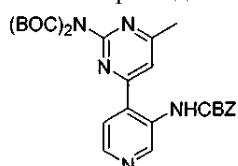
Синтез трет-бутил-6-(3-(бензилкарбаматамино)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиrimидин-4-илкарбамата



К неочищенному раствору бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-илкарбамата (3,0 экв.) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,10 экв.), трет-бутил-6-хлор-2-(трифторметил)пиrimидин-4-илкарбамат (1,0 экв.) и смесь $\text{ДМЭ/2 M Na}_2\text{CO}_3$ (3:1, 0,08 М). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли H_2O и EtOAc , органический слой экстрагировали, промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный остаток пропускали через слой SiO_2 и промывали с помощью EtOAc . Реакционную смесь концентрировали почти досуха и добавляли гексан. Остаток отфильтровывали и получали продукт в виде светло-желтого порошкообразного вещества. Фильтрат концентрировали почти досуха, повторно добавляли гексан и осадок отфильтровывали. Общий выход=50%.

ЖХМС (m/z): 490,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,11$ мин.

Синтез бензил-4-(2-(ди-BOC-амино)-6-метилпиrimидин-4-ил)пиридин-3-илкарбамата



По методике 25 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метилпиrimидин-2-амин (1,0 экв.), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-илкарбамат (3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,10 экв.) в смеси $\text{ДМЭ/2 M Na}_2\text{CO}_3$ (3:1, 0,07 М) нагревали при 70°C в течение 30 мин. Очистка с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 при элюировании с помощью EtOAc и гексанами (2,5:1) давала бензил-4-(2-(ди-BOC-амино)-6-метилпиrimидин-4-ил)пиридин-3-илкарбамат с выходом 69%.

ЖХМС (m/z): 536,2 (MH^+); ЖХ $R_t=4,2$ мин.

Методика 26.

Синтез трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиrimидин-4-илкарбамата



Раствор трет-бутил-6-(3-(бензилкарбаматамино)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиrimидин-4-илкарбамата перемешивали в EtOAc и EtOH (3:1, М) (гетерогенный раствор). Добавляли Pd/C (10 мас.%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона водорода в течение 2 дней. После завершения реакции раствор фильтровали через целик и промывали с помощью EtOAc . Фильтрат концентрировали и получали коричневое твердое вещество (>95%).

ЖХМС (m/z): 356,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,80$ мин.

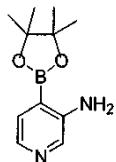
Синтез 4-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-BOC-6-метилпиrimидин-2-амина



По методике 26, используя бензил-4-(2-(ди-BOC-амино)-6-метилпиrimидин-4-ил)пиридин-3-илкарбамат (1,0 экв.) и Pd/C (20 мас.%) в EtOAc , получали 4-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-BOC-6-метилпиrimидин-2-амин с выходом 90%.

ЖХМС (m/z): 402,3 (MH^+); ЖХ $R_t=3,0$ мин.

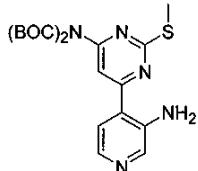
Синтез 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина



В круглодонной колбе раствор бензил-4-хлорпиридин-3-илкарбамата (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дибора (2,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,05 экв.), PCy_3 (0,075 экв.) и KOAc (2 экв.) в диоксане (0,19 М) дегазировали путем пропускания через него азота в течение 10 мин. Реакционную колбу нагревали при 90°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, смесь фильтровали через активированный древесный уголь и целит, промывали с помощью EtOAc , концентрировали и получали густой темно-коричневый продукт.

ЖХМС (m/z): 139,0 (MH^+ для соответствующей бороновой кислоты).

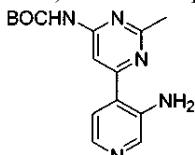
Синтез 6-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-BOC-2-(метилтио)пиримидин-4-амина



По методике 26 6-хлор-N,N-ди-BOC-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,10 экв.) в смеси $\text{ДМЭ}/2\text{ M Na}_2\text{CO}_3$ (0,07 М) нагревали при 90°C в течение 30 мин. Очистка с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 при элюировании с помощью EtOAc и гексанами (1:1) давала 6-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-BOC-2-(метилтио)пиримидин-4-амин с выходом 32%.

ЖХМС (m/z): 434,2 (MH^+); ЖХ $R_t=3,56$ мин.

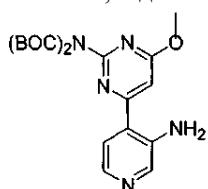
Синтез трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамата



По методике 26 трет-бутил-6-хлор-2-метилпиримидин-4-илкарбамат (1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,10 экв.) в смеси $\text{ДМЭ}/2\text{ M Na}_2\text{CO}_3$ (3:1, 0,07 М) нагревали при 80°C в течение 30 мин. Очистка с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 при элюировании с помощью EtOAc давала трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамат с выходом 26%.

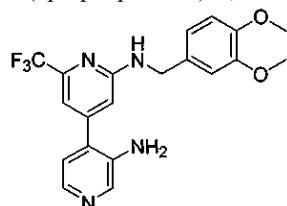
ЖХМС (m/z): 302,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,23$ мин.

Синтез 4-(3-аминопиридин-4-ил)-6-метокси-N,N-ди-BOC-пиримидин-2-амина



По методике 26 4-хлор-N,N-ди-BOC-6-метокси-пиридин-2-амин (1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,10 экв.) в смеси $\text{ДМЭ}/2\text{ M Na}_2\text{CO}_3$ (0,07 М) нагревали при 90°C в течение 30 мин. Очистка с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 при элюировании с помощью EtOAc и гексанами (1:1) давала 4-(3-аминопиридин-4-ил)-6-метокси-N,N-ди-BOC-пиридин-2-амин с выходом 13%.

ЖХМС (m/z): 418,1 (MH^+).

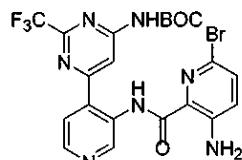
Синтез N^2 -(3,4-диметоксибензил)-6-(трифторметил)-4,4'-бипиридин-2,3'-диамина

По методике 26 N-(3,4-диметоксибензил)-4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,0 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (0,10 экв.) в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1, 0,07 М) нагревали при 50°C в течение 45 мин. Очистка с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой давала N²-(3,4-диметоксибензил)-6-(трифторметил)-4,4'-бипиридин-2,3'-диамин с выходом 38%.

ЖХМС (m/z): 402,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,0 мин.

Методика 27.

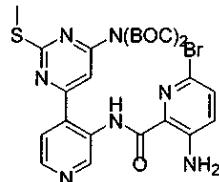
Синтез трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-4-илкарбамата



Раствор трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-4-илкарбамата (1,0 экв.), 3-амино-6-бромпиколиновой кислоты (1,0 экв.), НОАТ (1,0 экв.) и ЭДХ (1,0 экв.) в ДМФ при концентрации 0,2 М перемешивали в течение 3 ч, затем нагревали при 50°C в течение ночи (гомогенный раствор). К реакционной смеси добавляли воду и остаток отфильтровывали. Затем твердое вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO₂ при элюировании смесью ДХМ/МеOH (10%) и получали искомый продукт в виде коричневого твердого вещества (81%).

ЖХМС (m/z): 554,1/556,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,77 мин.

Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(6-(ди-ВОС-амино)-2-(метилтио)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 27, используя 6-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-ВОС-2-(метилтио)пиридин-4-амин (1,0 экв.), 3-амино-6-бромпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в ДМФ, получали 3-амино-6-бром-N-(4-(6-(ди-ВОС-амино)-2-(метилтио)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид с выходом 30%.

ЖХМС (m/z): 632,1/634,0 (M⁺); ЖХ R_t=4,55 мин.

Синтез трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-2-метилпиридин-4-илкарбамата



По методике 27, используя трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-метилпиридин-4-илкарбамат (1,0 экв.), 3-амино-6-бромпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в ДМФ, получали трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-2-метилпиридин-4-илкарбамат с выходом 74%.

ЖХМС (m/z): 499,9/501,9 (M⁺); ЖХ R_t=3,36 мин.

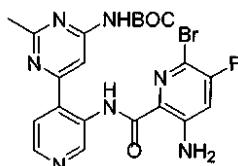
Синтез 3-амино-6-бром-N-(4-(2-(ди-ВОС-амино)-6-метилпиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 27, используя 4-(3-аминопиридин-4-ил)-N,N-ди-ВОС-6-метилпиридин-2-амин (1,0 экв.), 3-амино-6-бромпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в ДМФ, получали 3-амино-6-бром-N-(4-(2-(ди-ВОС-амино)-6-метилпиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид с выходом 12%.

ЖХМС (m/z): 602,2 (M⁺); ЖХ R_t=3,60 мин.

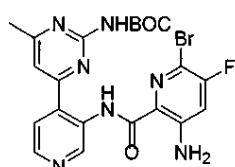
Синтез трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамата



По методике 27, используя трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамат (1,0 экв.), 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в ДМФ, получали трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамат с выходом 15%.

ЖХМС (m/z): 520,1 (MH⁺); ЖХ R_f=3,4 мин.

Синтез трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)-6-метилпиримидин-2-илкарбамата



По методике 27, используя трет-бутил-4-(3-аминопиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-илкарбамат (1,0 экв.), 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в ДМФ, получали трет-бутил-4-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)-6-метилпиримидин-2-илкарбамат с выходом 20%.

ЖХМС (m/z): 618,1 (MH⁺); ЖХ R_f=3,5 мин.

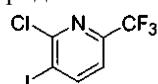
Синтез трет-бутил-6-(3-(6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-илкарбамата



По методике 27, используя трет-бутил-6-(3-аминопиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-илкарбамат (1,0 экв.), 6-бромпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в NMP, получали трет-бутил-6-(3-(6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-илкарбамат с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 539/541 (MH⁺); ЖХ R_f=3,97 мин.

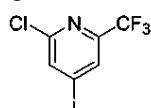
Синтез 2-хлор-3-йод-6-(трифторметил)пиридины



К охлажденному (-78°C) раствору n-BuLi (1,0 экв.) в ТГФ (0,8 М) по каплям добавляли диизопропиламин (1,0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин (1,0 экв.) в ТГФ. Раствор перемешивали в течение еще 30 мин, затем добавляли твердый I₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем ей в течение ночи давали нагреться до комнатной температуры. Реакцию останавливали путем добавления H₂O, смесь экстрагировали с помощью EtOAc, затем промывали рассолом и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO₂, элюируя с помощью EtOAc и гексанами (1:10), и получали 2-хлор-3-йод-6-(трифторметил)пиридин с выходом 35%.

ЖХМС (m/z): 307,8 (MH⁺); ЖХ R_f=4,18 мин.

Синтез 2-хлор-4-йод-6-(трифторметил)пиридины

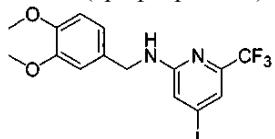


К охлажденному (-75°C) ТГФ добавляли n-BuLi (1,1 экв.), затем по каплям добавляли диизопропиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавляли 2-хлор-3-йод-6-(трифторметил)пиридин (1,0 экв.) в ТГФ. Раствор перемешивали при -75°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем добавления 1н. раствора HCl, смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, концентрировали и получали желтовато-коричневое твердое

вещество с выходом 85%.

ЖХМС (m/z): 307,8 (M⁺); ЖХ R_t=4,28 мин.

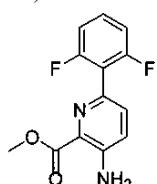
Синтез N-(3,4-диметоксибензил)-4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-амина



Раствор 2-хлор-4-йод-6-(трифторметил)пиридина (1,0 экв.), (3,4-диметоксифенил)метанамида (5,0 экв.) и Et₃N (5,0 экв.) в NMP (0,7 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 100°C в течение 10 мин. Раствор непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, очищенные фракции нейтрализовывали твердым NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над MgSO₄, концентрировали и получали N-(3,4-диметоксибензил)-4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-амин с выходом 36%.

ЖХМС (m/z): 347,1 (M⁺); ЖХ R_t=3,96 мин.

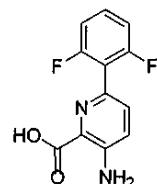
Синтез метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколината



Раствор метил-3-амино-6-бромпиколината (1,0 экв.), 2,6-дифторфенилбороновой кислоты (3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,1 экв.) в смеси 3:1 ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (0,5 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу подвергали распределению с H₂O (25 мл), затем промывали с помощью NaCl_(нас.) (25 мл), сушили над MgSO₄ и летучие компоненты удаляли в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и пропускали через слой силикагеля и летучие компоненты удаляли в вакууме, получали метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинат (47%).

ЖХМС (m/z): 265,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,70 мин.

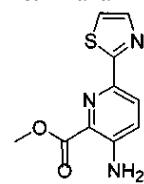
Синтез 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколиновой кислоты



К раствору метил-3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколината (1,0 экв.) в ТГФ (0,5 М) добавляли 1 М раствор LiOH (4,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 4 ч добавляли 1н. раствор HCl (4,0 экв.) и ТГФ удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (3×20 мл) и получали 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколиновую кислоту (90%).

ЖХМС (m/z): 251,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,1 мин.

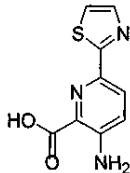
Синтез метил-3-амино-6-(тиазол-2-ил)пиколината



Раствор метил-3-амино-6-бромпиколината (1,0 экв.), 2-тиазолилцинкбромида (0,5 М раствор в ТГФ, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 экв.) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O (100 мл), затем с помощью NaCl_(нас.) (50 мл), сушили над MgSO₄ и летучие компоненты удаляли в вакууме. Продукт кристаллизовали из смеси гексан/EtOAc (1:1) и получали метил-3-амино-6-(тиазол-2-ил)пиколинат (51%).

ЖХМС (m/z): 236,1 (M⁺); ЖХ R_t=2,3 мин.

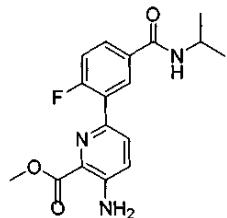
Синтез 3-амино-6-(тиазол-2-ил)пиколиновой кислоты



К раствору метил-3-амино-6-(тиазол-2-ил)пиколината (1,0 экв.) в ТГФ (0,5 М) добавляли 1 М раствор LiOH (4,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 4 ч добавляли 1н. раствор HCl и ТГФ удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной H₂O (3×20 мл) и получали 3-амино-6-(тиазол-2-ил)пиколиновую кислоту (61%).

ЖХМС (m/z): 222,1 (MH⁺); ЖХ R_f=1,9 мин.

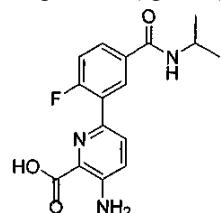
Синтез метил-3-амино-6-((2-фтор-5-изопропилкарбамоил)фенил)пиколината



Раствор метил-3-амино-6-бромпиколината (1,0 экв.), N-изопропил-3-бороно-4-фторбензамида (1,1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 экв.) в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1) при концентрации 0,5 М перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу подвергали распределению с H₂O (25 мл), промывали с помощью NaCl_(нас.) (25 мл), сушили над MgSO₄ и летучие компоненты удаляли в вакууме, разбавляли с помощью EtOAc, пропускали через слой силикагеля и летучие компоненты удаляли в вакууме получали метил-3-амино-6-((2-фтор-5-изопропилкарбамоил)фенил)пиколинат (60%).

ЖХМС (m/z): 332,2 (MH⁺); ЖХ R_f=2,9 мин.

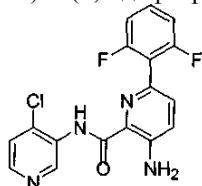
Синтез 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоил)пиколиновой кислоты



К раствору метил-3-амино-6-((2-фтор-5-изопропилкарбамоил)фенил)пиколината (1,0 экв.) в ТГФ (0,5 М) добавляли 1 М раствор LiOH (4,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 4 ч добавляли 1н. раствор HCl (4,0 экв.) и ТГФ удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (3×20 мл) и получали 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоил)фенил)пиколиновую кислоту (98%).

ЖХМС (m/z): 318,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,4 мин.

Синтез 3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида

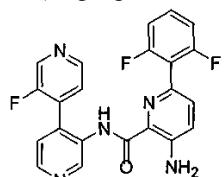


Раствор 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколиновой кислоты (1,0 экв.), 4-хлорпиридин-3-амина (2,0 экв.), HOAc (1,0 экв.) и ЭДХ (1,0 экв.) в ДХМ при концентрации 0,2 М перемешивали в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли воду, затем EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO₂, элюируя с помощью EtOAc и гексанами (1:1), и получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества (выход 21%).

ЖХМС (m/z): 361,1(MH⁺); ЖХ R_f=3,28 мин.

Методика 28.

Синтез 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-N-(3'-фтор-4,4'-бипиридин-3-ил)пиколинамида



Раствор 3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида (1,0 экв.), 3-фторпиридин-4-илбороновой кислоты (3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 10 мин. После охлаждения реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и получали 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-N-(3'-фтор-4,4'-бипиридин-3-ил)пиколинамид в виде его соли с выходом 12%.

ЖХМС (m/z): 404,1 (M⁺); ЖХ R_f=2,92 мин.

Приведенные ниже соединения получали по методике 28.

Пример	Структура	Название	MН+	ЖХ
601		3-амино-N-(5-фтор-3,4'-бипиридин-3'-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	404,1	2,96
602		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(4-пиримидин-5-илпиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	387,1	2,62
603		3-амино-N-[6-амино-5-(трифторметил)-3,4'-бипиридин-3'-ил]-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	469,1	2,90
604		3-амино-N-(6-амино-3,4'-бипиридин-3'-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	401,1	2,04

605		3-амино-N-(2'-амино-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	401,12,13
606		3-амино-N-(4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	386,12,36
607		3-амино-N-(2',6'-дифтор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	440,13,34
608		(6'-амино-2'-метокси-[4,4']бипиридинил-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты	449,12,44
609		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(5-метокси-3,4'-бипиридин-3'-ил)пиридин-2-карбоксамид	416,22,65
610		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(3'-метокси-4,4'-бипиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	416,12,47
611		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(2-метокси-3,4'-бипиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	416,13,07
612		3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-N-(2'-гидрокси-5'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	434,02,22

613		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(3'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	400,12,31
614		3-амино-6-(2-фторфенил)-N-(2'-гидрокси-4,4'-бипиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	402,02,22
615		3-амино-N-(3'-хлор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	420,13,02
616		3-амино-N-(3'-фтор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	404,12,92
617		3-амино-N-(2'-амино-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	419,12,09
618		3-амино-N-(2'-циано-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	429,12,93

Методика 29.

Синтез 3-амино-N-(4-(6-аминопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиколинамида



Раствор 3-амино-N-(4-хлорпиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дигора (2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) и KOAc (2,0 экв.) в диоксане (0,19 М) перемешивали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 5 мин, затем при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. К неочищенной смеси добавляли 6-хлорпиразин-2-амин (2,0 экв.) и повторно Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1, 0,1 М). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O и EtOAc, органический слой экстрагировали, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и очищенные фракции лиофилизировали и получали 3-амино-N-(4-(6-аминопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиколинамид в виде его соли с ТФК с выходом 19%.

ЖХМС (m/z): 402,1 (MH⁺); ЖХ R_f=2,58 мин.

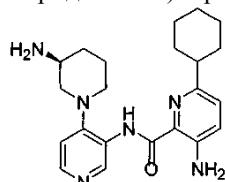
Приведенные ниже соединения получали по методике 29.

Пример	Структура	Название	MН+	ДКХ
619		3-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид	451,22,29	
620		(6'-амино-2'-этил-[4,4']бипиридинил-3-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	447,12,34	
621		3-амино-N-[2'-хлор-6'-(трифторметил)-4,4'-бипиридин-3-ил]-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	506,13,75	
622		(6-амино-4-метокси-[2,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	449,12,46	

623		3-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	433,12,28
624		3-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	2,0 2,22
625		3-амино-N-[4-(6-аминопиразин-2-ил)пиридин-3-ил]-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	402,12,58
626		3-амино-N-[4-(2-амино-6-метилпурин-4-ил)пиридин-3-ил]-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	416,12,62
627		3-амино-N-[4-(2,6-диаминопурин-4-ил)пиридин-3-ил]-6-(2-фторфенил)пиридин-2-карбоксамид	417,02,13
628		3-амино-N-[4-(2-амино-6-фторпурин-4-ил)пиридин-3-ил]-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	420,12,51
629		3-амино-N-[4-(6-аминопурин-4-ил)пиридин-3-ил]-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	420,12,56
630		3-амино-N-(2-амино-3,4'-бипиридин-3'-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид	419,12,12

Методика 30.

Синтез (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-циклогексилпиколинамида



Раствор (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пироридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,0 экв.), циклогексилцинкбромида (0,5 М раствор в ТГФ, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 экв.) и $\text{P}(\text{2-фурил})_3$ (0,2 экв.) нагревали при 65°C в течение 18 ч. Если через 18 ч не происходило завершение реакции, повторно добавляли 2,0 экв. реагента цинкбромида. Смесь охлаждали до КТ, концентрировали и получали неочищенное вещество. Затем неочищенную смесь перемешивали в смеси ДХМ/ТФК (25%) до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Очищенные фракции лиофилизировали и получали продукт в виде его соли с ТФК (40%).

ЖХМС (m/z): 395,3 (M^+); ЖХ $R_t=2,34$ мин.

Синтез 3-амино-N-(4-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-(тиазол-2-ил)пиколинамида



По методике 30 раствор трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-4-илкарбамата (1,0 экв.), 2-тиазолилцинкбромида (3,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) в ТГФ нагревали с помощью микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха, затем перемешивали в смеси ДХМ/ТФК (25%) в течение 2 ч. После концентрирования и очистки смеси с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой получали 3-амино-N-(4-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-(тиазол-2-ил)пиколинамид в виде его соли с ТФК с выходом 48%.

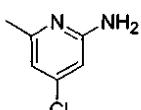
ЖХМС (m/z): 459,1 (M⁺); ЖХ R_f=2,46 мин.

Приведенные ниже соединения получали по методике 30.

Пример	Структура	Название	MН+	ЖХ
631		N-(4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-ил]пиридин-3-ил)-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	381,1	11,54
632		3-амино-N-(4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-ил]пиридин-3-ил)-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	396,1	11,56
633		[4-(6-амино-2-трифторметилпиридин-4-ил)-пиридин-3-ил]-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	457,9	3,44
634		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4'бипиридинил-3'-ил])-амид 3-амино-6-(1-этилпропил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	383,2	22,44
635		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4'бипиридинил-3'-ил])-амид 6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	380,2	22,24
636		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4'бипиридинил-3'-ил])-амид 3-амино-6-циклогексилпиридин-2-карбоновой кислоты	395,3	2,34
637		3-амино-N-(4-[(3S)-3-aminopiperidin-1-ил]пиридин-3-ил)-6-метилпиридин-2-карбоксамид	327,1	11,38

638		3-амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-циклогексилпиридин-2-карбоксамид	353,11,70
639		3-амино-N-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-этилпиридин-2-карбоксамид	341,11,59
640		3-амино-N-[2'-амино-6'-(трифторметил)-4,4'-бипиридин-3-ил]-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	458,12,59
641		3-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	404,11,79
642		3-амино-N-{4-[6-амино-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиридин-3-ил}-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	459,12,46
643		3-амино-N-[4-(6-амино-2-метилпиримидин-4-ил)пиридин-3-ил]-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	405,01,74
644		3-амино-6-цикlopентилпиридин-2-карбоновой кислоты (3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид	381,32,13
645		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-адамантан-1-ил-3-аминопиперидин-2-карбоновой кислоты	447,22,70
646		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-бисицило[2.2.1]гепт-2-илпиридин-2-карбоновой кислоты	407,22,37
647		N-{4-[6-амино-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиридин-3-ил}-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид	444,12,67

Синтез 4-хлор-6-метилпиридин-2-амина

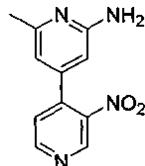


К 10% водному раствору диоксана (0,1 М) добавляли 4,6-дихлорпиридин-2-амин (1,0 экв.), триме-

тилбороксин (1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,10 экв.) и K_2CO_3 (3,0 экв.). Раствор нагревали на масляной бане при 120°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры (полного израсходования исходных веществ не происходило), экстрагировали с помощью EtOAc , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 , элюируя смесью 5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, и получали почти белое твердое вещество с выходом 23%.

ЖХМС (m/z): 143 (MH^+); ЖХ $R_t=1,11$ мин.

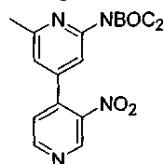
Синтез 6-метил-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амина



К раствору 4-хлор-6-метилпиридин-2-амина (1,0 экв.) в диоксане добавляли бис-(пинаколято)дигор (2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 экв.), PCy_3 (0,075 экв.) и KOAc (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество сушили в вакууме, затем растворяли в смеси ДМЭ/2 М Na_2CO_3 (3:1), затем добавляли 4-хлор-3-нитропиридин (2,0 экв.), затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,1 экв.). Смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч, затем добавляли EtOAc и H_2O , органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на колонке с SiO_2 при элюировании с помощью EtOAc давала 6-метил-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амин с выходом 35%.

ЖХМС (m/z): 231,1 (MH^+); ЖХ $R_t=1,47$ мин.

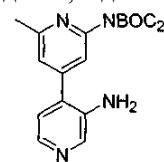
Синтез 6-этил-N,N-ди-BOC-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амина



К раствору 6-метил-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амина в ТГФ (0,09 М) добавляли BOC_2O (2,2 экв.), Et_3N (2,5 экв.) и ДМАП (катализическое количество). Через 5 ч раствор концентрировали, фильтровали через слой SiO_2 , элюируя с помощью EtOAc , и получали 6-этил-N,N-ди-BOC-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амин с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 431,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,29$ мин.

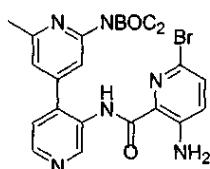
Синтез 6-этил- N^2,N^2 -ди-BOC-4,4'-бипиридин-2,3'-диамина



К раствору 6-метил-N,N-ди-BOC-3'-нитро-4,4'-бипиридин-2-амина в смеси EtOH/EtOAc (1:1, 0,2 М) добавляли Pd/C (10 мас.%) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона H_2 в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целик, промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали и получали 6-этил- N^2,N^2 -ди-BOC-4,4'-бипиридин-2,3'-диамин с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 401,0 (MH^+); ЖХ $R_t=2,81$ мин.

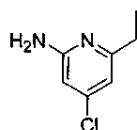
Синтез 3-амино-6-бром-N-(2'-(ди-BOC-амино)-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)пиколинамида



По методике 27, используя 6-метил- N^2,N^2 -ди-BOC-4,4'-бипиридин-2,3'-диамин (1,0 экв.), 3-амино-6-бромпиколиновую кислоту (1,0 экв.), ЭДХ (1,0 экв.) и НОАТ (1,0 экв.) в NMP (0,48 М), получали 3-амино-6-бром-N-(2'-(ди-BOC-амино)-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)пиколинамид (35%).

ЖХМС (m/z): 599,1/601,1 (MH^+); ЖХ $R_t=3,69$ мин.

Синтез 4-хлор-6-этилпиридин-2-амина

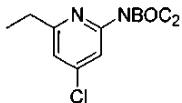


К раствору 4,6-дихлорпиридин-2-амина (1,0 экв.) в ТГФ (0,1 М) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,1

M), K₂CO₃ (3,0 экв.) и Et₂Zn (1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли NH₄Cl_(нac.), смесь экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO₂, элюируя смесью ДХМ/MeOH (2%), и получали 4-хлор-6-этилпиридин-2-амин с выходом 33%.

ЖХМС (m/z): 157,1 (MH⁺).

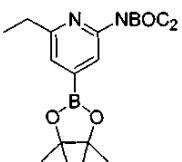
Синтез 4-хлор-6-этил-N,N-ди-BOC-пиридин-2-амина



По методике 24, используя 4-хлор-6-этилпиридин-2-амина (1,0 экв.), BOC₂O (2,0 экв.) и ДМАП (катализитическое количество) в ДХМ, получали 4-хлор-6-этил-N,N-ди-BOC-пиридин-2-амин (выход 27%).

ЖХМС (m/z): 357,1 (MH⁺); ЖХ R_t=4,11 мин.

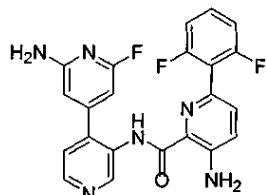
Синтез 6-этил-N,N-ди-BOC-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-амина



В круглодонной колбе раствор 4-хлор-6-этил-N,N-ди-BOC-пиридин-2-амина (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дигора (2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.), PCu₃ (0,075 экв.) и KOAc (2,0 экв.) в диоксане (0,19 М) дегазировали путем пропускания через него азота в течение 10 мин. Реакционную колбу нагревали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, смесь фильтровали через активированный древесный уголь и целик, промывали с помощью EtOAc. После концентрирования фильтрата получали неочищенный густой темно-коричневый 6-этил-N,N-ди-BOC-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-амин.

ЖХМС (m/z): 367,1 (MH⁺ для соответствующей бороновой кислоты).

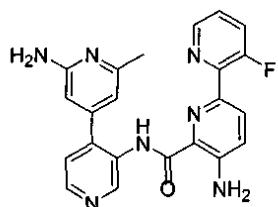
Синтез 3-амино-N-(2'-амино-6'-фтор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида



Раствор 3-амино-N-(2',6'-дифтор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида (1,0 экв.) в NMP и NH₄OH (2:3, 0,05 М) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 8 мин. Смесь непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и получали 3-амино-N-(2'-амино-6'-фтор-4,4'-бипиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамид в виде его соли с ТФК.

ЖХМС (m/z): 437,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,79 мин.

Синтез 5-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)-3'-фтор-2,2'-бипиридин-6-карбоксамида



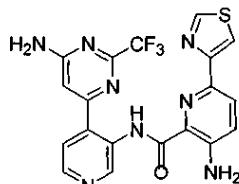
К раствору дегазированного диоксана (0,03 М) добавляли 3-амино-6-бром-N-(2'-(ди-BOC-амино)-6'-метил-4,4'-бипиридин-3-ил)пиколинамид (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дигора (2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.), PCu₃ (0,075 экв.) и KOAc (3,0 экв.). Раствор нагревали при 90°C в течение 16 ч до полного израсходования исходных веществ. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток сушили в вакууме, затем растворяли в смеси ДМЭ/2 М Na₂CO₃ (3:1, 0,05 М), затем добавляли 2-бром-3-фторпиридин (2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 100°C до полного израсходования боронового эфира. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O и EtOAc, органическую фазу промывали рассолом, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на колонке с SiO₂, элюируя с помощью EtOAc и гексанами (1:1), и чистый продукт перемешивали в смеси ДХМ/ТФК (25%) до полного удаления защитной группы. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и получали 5-амино-N-(2'-амино-6'-метил-4,4'-

бипиридин-3-ил)-3'-фтор-2,2'-бипиридин-6-карбоксамид.

ЖХМС (m/z): 416,2 (MH⁺); ЖХ R_t=1,77 мин.

Методика 31.

Синтез 3-амино-N-(4-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-(тиазол-4-ил)пиколинамида

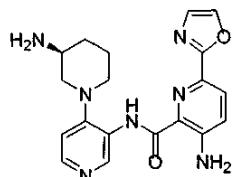


Раствор

трет-бутил-6-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-4-илкарбамата (1,0 экв.), 4-(трибутилстанил)тиазола (3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,10 экв.) в диоксане (0,10 M) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали. Затем продукт перемешивали в смеси ДХМ/ТФК (25%) до полного удаления защитной группы, концентрировали, очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, лиофилизировали и получали 3-амино-N-(4-(6-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-(тиазол-4-ил)пиколинамид в виде его соли с ТФК с выходом 14%.

ЖХМС (m/z): 459,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,49 мин.

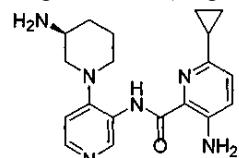
Синтез (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(оксазол-2-ил)пиколинамида



По методике 31, используя (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (1,0 экв.), 2-(трибутилстанил)оксазол (3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,10 экв.) в диоксане, получали (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(оксазол-2-ил)пиколинамид в виде его соли с ТФК с выходом 55%.

ЖХМС (m/z): 380,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,55 мин.

Синтез (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-циклогексилпиколинамида

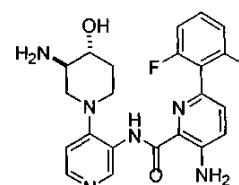


По методике 31 (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (1,0 экв.), 2-циклогексил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) нагревали при 140°C в течение 10 мин и получали (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-циклогексилпиколинамид с выходом 8%.

ЖХМС (m/z): 353,1 (MH⁺); ЖХ R_t=1,59 мин.

Методика 32.

Синтез 3-амино-N-(4-((3R,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида



3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколиновую кислоту вводили в реакцию сочетания с трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбаматом. По методике 11 (пример 249) и после очистки с помощью ВЭЖХ получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

Альтернативно, трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат можно получить из трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата и 2,6-дифторфенилбороновой кислоты в соответст-

вии с методикой Судзуки, описанной в способе 14. Удаление защитной группы TBDMS у трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилоксигруппы)пиперидин-3-илкарбамата проводили путем обработки бн. раствором HCl, ТГФ и метанолом (1:2:1) при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления летучих компонентов неочищенное вещество перемешивали в 30% растворе ТФК в дихлорметане в течение 2 ч. После удаления летучих компонентов в вакууме очистка и лиофилизация давали 3-амино-N-(4-((3R,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамид.

ВЭЖХ. ЖХМС (m/z): 441,2 (M⁺); ЖХ R_f=2,03 мин.

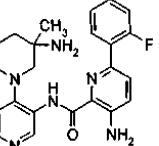
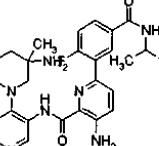
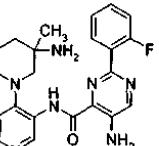
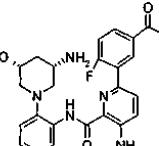
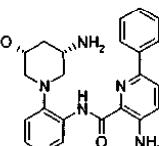
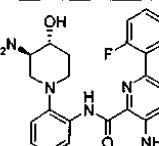
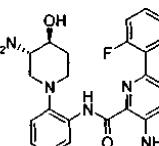
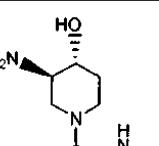
Приведенные ниже соединения получали по методике 32.

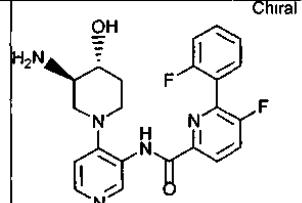
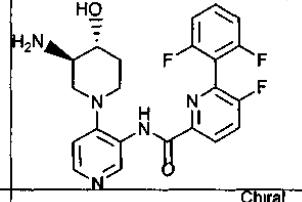
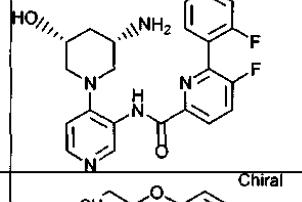
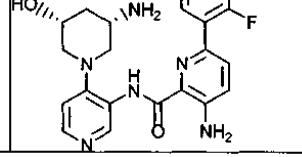
Пример	Структура	Название	MH ⁺	ЖХ
648		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	427,22,18	
649		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	409,22,26	

650		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты	391,22,37
651		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбомоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	493,22,46
652		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	484,32,94
653		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	426,22,66
654		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-хлор-2-фтор-4-метилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	456,13,15
655		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-хлор-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	442,12,96
656		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-фенилкарбомоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	527,22,88
657		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-диметилкарбомоил-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	479,22,27

658		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	426,22,63
659		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	408,22,66
660		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	408,22,65
661		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	408,22,64
662		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	424,21,67
663		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	442,21,57
664		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	517,22,48
665		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	499,22,38

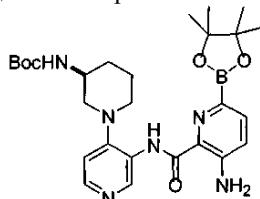
666		(4-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	517,2	2,47
667		(4-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	499,2	2,36
668		(4-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	508,3	1,96
669		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-тиазол-2-илпиридин-2-карбоновой кислоты	412,1	1,48
670		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-фенилпirimидин-4-карбоновой кислоты	406,2	1,72
671		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	508,3	2,00
672		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифлор-3-изопропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,2	1,89
673		(3-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2,6-дифлор-3-изопропоксифенил)-пirimидин-4-карбоновой кислоты	440,1	1,76

674		(3-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	421,22,13
675		(3-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-(2-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	506,22,08
676		(3-амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-2-(2-фторфенил)-пиrimидин-4-карбоновой кислоты	422,11,73
677		(3-амино-5-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	508,11,89
678		(5-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	423,21,87
679		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,22,04
680		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,22,04
681		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-фенилпиридин-2-карбоновой кислоты	408,11,99

682		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	426,1	2,01
683		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	444,1	1,99
684		(5-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-фтор-6-(2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	426,1	1,89
685		(5-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-пропоксифенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	481,1	2,39

Методика 33.

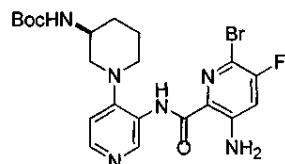
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



Раствор (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,0 экв.), бис-(пинаколято)дигорда (2,0 экв.), KOAc (3 экв.) и трисилоксигексилфосфина (0,075 экв.) в диоксане (0,16 M) дегазировали путем пропускания через него аргона в течение 10 мин, затем добавляли $Pd_2(dbu)_3$ (0,05 экв.). Стеклянный сосуд герметично закрывали и смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали с помощью EtOAc, концентрировали и получали густой темно-коричневый неочищенный продукт, который использовали без обработки.

ЖХМС (m/z): 457,2 (MH⁺ для соответствующей бороновой кислоты).

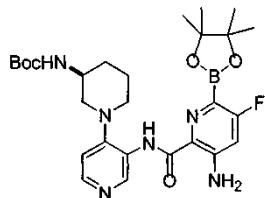
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, (+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию с 3-амино-6-бром-5-фторпиколиновой кислотой и получали (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (40%).

ЖХМС (m/z): 509,0 (MH⁺), ЖХ R_t=3,04 мин.

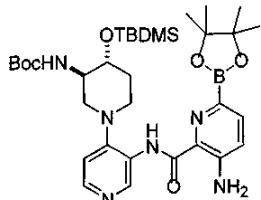
Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-5-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 33 из (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бром-5-фторпиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата получали (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-5-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 475,2 (MH⁺ для соответствующей бороновой кислоты); ЖХ R_t=2,16 мин.

Синтез трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата

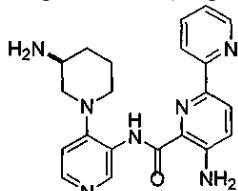


По методике 33 из трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(3-амино-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 587,3 (MH⁺ для соответствующей бороновой кислоты).

Методика 34.

Синтез (S)-5-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-2,2'-бипиридин-6-карбоксамида



Раствор (S)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,0 экв.), 2-бромпиридина (1,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,10 экв.) в смеси 3:1 диметоксизетан/2 М Na₂CO₃ нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 15 мин. Органический слой отделяли, летучие компоненты удаляли в вакууме и неочищенное вещество очищали с помощью ОФ ВЭЖХ (ВЭЖХ с обращенной фазой) и после лиофилизации получали продукт с защитной группой N-Вос. Защитную группу Вос удаляли путем обработки с помощью смеси 25% ТФК/CH₂Cl₂ в течение 2 ч. После удаления летучих компонентов в вакууме, очистки с помощью ОФ ВЭЖХ и лиофилизации получали (S)-5-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-2,2'-бипиридин-6-карбоксамид (12%). Свободное основание и гидрохлорид можно получить так, как описано в методике 9 (пример 115).

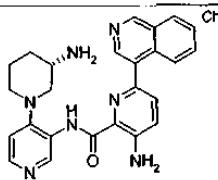
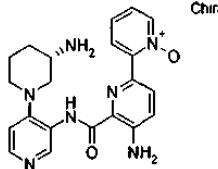
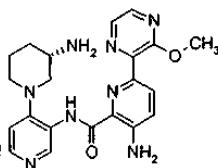
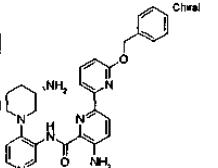
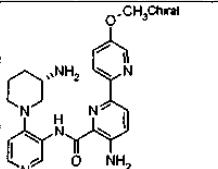
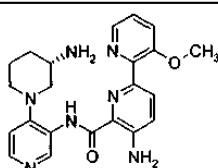
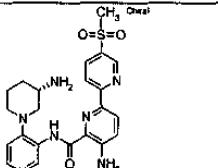
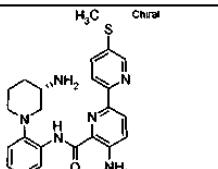
ВЭЖХ. ЖХМС (m/z): 390,2 (MH⁺); ЖХ R_t=1,11 мин соль с HCl.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,46 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61-8,65 (m, 1H), 8,44-8,47 (m, 1H), 8,34 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,90-8,05 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,22-7,33 (m, 3H), 2,75-3,60 (m, 5H), 1,20-1,95 (m, 4H).

В случае соединений, полученных по методике 34 и содержащих гидроксильные функциональные группы, сильную защитную группу удаляли до удаления защитной группы Вос так, как описано в методике 32.

Приведенные ниже соединения получали по методике 34.

Пример	Структура	Название	MH ⁺	ЖХ
686		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(4-циано-2-фторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	432,22,15	
687		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2-фтор-5-(3-метилбут-1-енил)-фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	475,22,83	
688		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-тиазол-5-илпиридин-2-карбоновой кислоты	396,11,52	
689		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-[2,6-дифтор-3-(изопропилметилкарбамоил)-фенил]-пиридин-2-карбоновой кислоты	524,32,28	
690		(3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	409,21,72	
691		5-амид 6'-[(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид] 5'-амино-[2,2']бипиридинил-5,6-дикарбоновой кислоты	433,21,30	

692		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-изохинолин-4-илпиридин-2-карбоновой кислоты	440,2	1,53
693		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-1'-окси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	406,2	1,37
694		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(3-метоксилиазин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты	421,2	1,77
695		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-бензилокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	496,3	2,77
696		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	420,2	1,38
697		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	420,2	1,29
698		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-метансульфонил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	468,2	1,70
699		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-метилсульфанил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	436,2	1,54

700		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3',5'-дихлор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	458,12,17
701		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-хлор-3'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	438,21,92
702		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,21,65
703		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-пиразол-1-ил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	456,22,21
704		4-амид 6'-[(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид] 5'-амино-[2,2']бипиридинил-4,6'-дикарбоновой кислоты	433,21,28
705		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,5'-диамино-6'-метокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	435,21,70
706		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 6'-ацетил-5-амино-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	432,22,06
707		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-4'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	422,21,48

708		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-фтор-6'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	422,21,75
709		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-6'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	422,21,49
710		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-хлор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,22,06
711		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,6'-диамино-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	405,21,29
712		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,21,89
713		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-хлор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,21,85
714		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-трифторометил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	458,22,15
715		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-4'-трифторометил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	458,22,08

716		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5,3'-диамино-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	405,21,07
717		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-4'-этил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	418,21,44
718		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-трифторметил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	458,22,40
719		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-хлор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,11,81
720		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-хлор-5'-трифторметил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	492,22,29
721		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-трифторметил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	458,21,94
722		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-метоксипиразин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	421,21,93
723		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-этокси-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	434,22,05

724		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-4'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	404,2	1,26
725		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	404,2	1,25
726		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-6'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	404,2	1,14
727		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-5'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	408,2	1,64
728		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-аминопиридин-4-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	406,1	1,17
729		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-аминопиразин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	406,1	1,37
730		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	390,2	1,11
731		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(5-амино-6-метоксипиразин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	436,2	1,50

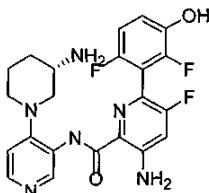
732		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	526,31,91
733		(3-амино-4-фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	528,32,02
734		(4-амино-3-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,21,25
735		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	424,21,37
736		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифтор-3-изопропилкарбамоилфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	528,22,13
737		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3,3'-дифтор-4'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	440,21,88
738		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(6-пропоксиизоизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,22,34
739		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(6-изопропоксиизоизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	467,22,31

740		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-этоксиизопиразин-2-ил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	453,22,11
741		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-5-фтор-6-(6-изобутилоксиизопиразин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	481,22,53
742		метиловый эфир 5,5'-диамино-6'-(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-илкарбамоил)-3,3'-дифтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	499,21,86
743		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3'-хлор-3-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	442,21,96
744		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3,3'-дифтор-6'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	426,21,75
745		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 5-амино-3,3'-дифтор-6'-метил-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	440,21,82
746		(2'-амино-6'-метил-[4,4']бипиридинил-3-ил)-амид 5-амино-3'-фтор-[2,2']бипиридинил-6-карбоновой кислоты	416,21,77
747		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-пропоксиизопиразин-2-ил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты	449,22,34

748		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-изопропоксиизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	449,22,29	
749		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-этооксиизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	435,22,12	
750		(3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(6-бензилоксиизазин-2-ил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	497,12,62	

Пример 751.

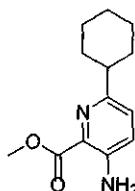
Синтез 3-амино-N-(4-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифтор-3-гидроксифенил)-5-фторпиколинамида



Соединение получали по методике 2, приведенной в примере 49, используя 3-амино-N-(4-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид с 20 мас.% Pd/C в метаноле (0,1 М раствор). Продукт с защитной группой Вос очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. После удаления летучих компонентов неочищенное вещество перемешивали в 30% растворе ТФК в дихлорметане. После удаления летучих компонентов в вакууме и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали 3-амино-N-(4-((S)-3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифтор-3-гидроксифенил)-5-фторпиколинамид.

ЖХМС (m/z): 459,2 (M⁺); ЖХ R_f=2,10 мин.

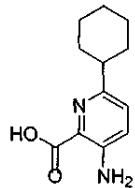
Синтез метил-3-амино-6-циклогексилпиколината



Раствор метил-3-амино-6-бромпиколината (1,0 экв.), циклогексилцинкбромида (0,5 М раствор в ТГФ, 1,5 экв.) и тетракис(трифенилfosфин)палладия(0) (0,05 экв.) перемешивали при 50°C в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O (100 мл) и NaCl_(нас.) (50 мл), сушили над MgSO₄ и летучие компоненты удаляли в вакууме. Продукт очищали на колонке Isco с диоксидом кремния в градиентном режиме 0-65% смеси гексан/EtOAc и получали метил-3-амино-6-циклогексилпиколинат (98%).

ЖХМС (m/z): 235,2 (M⁺); ЖХ R_f=1,89 мин.

Синтез 3-амино-6-циклогексилпиколиновой кислоты



К раствору метил-3-амино-6-циклогексилпиколината (1,0 экв.) в ТГФ при концентрации 0,5 М добавляли 1 М раствор LiOH (4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч добавляли 1н. раствор HCl (4,0 экв.) и ТГФ удаляли в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной H₂O (3×20 мл) и получали 3-амино-6-циклогексилпиколиновую кислоту

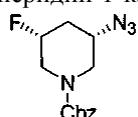
(18%).

ЖХМС (m/z): 221,0 (MH^+); ЖХ R_t =4,1 мин.

К раствору (3R,5R)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)-5-фторпиперидина (1 экв.) в 30 мл метанола добавляли 3,8 М раствор HCl в изопропаноле (4 экв.). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли с помощью 120 мл EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью фланш-хроматографии (EtOAc:гексаны=2:1) и получали (3R,5R)-бензил-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (94%).

ЖХ/МС (m/z): 254,2 (MH^+).

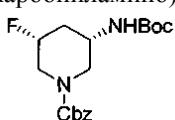
Синтез (3S,5R)-бензил-3-азидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилата



К раствору (3R,5R)-бензил-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 14 мл дихлорметана при 0°C добавляли триэтиламин (3 экв.) и метансульfonyлхлорид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Неочищенную смесь разбавляли с помощью 120 мл диэтилового эфира, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в 16 мл NMP. Добавляли азид натрия (3,0 экв.) и полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл EtOAc и 100 мл гексанов, промывали водой и рассолом, затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью фланш-хроматографии (EtOAc:гексаны=1:3) и получали искомое соединение (90%).

ЖХ/МС (m/z): 251,1 (MH^+ -28).

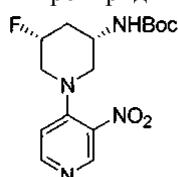
Синтез (3S,5R)-бензил-3-(трет-бутилкарбониламино)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата



К раствору (3S,5R)-бензил-3-азидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в смеси 11 мл пиридина и 1,5 мл гидроксида аммония при комнатной температуре добавляли 1 М раствор trimethylphosphine (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем растворители удаляли при пониженном давлении и получали желтое вещество. Масло повторно растворяли в 100 мл этанола и концентрировали для полного удаления гидроксида аммония. Остаток растворяли в 12 мл 1,4-диоксана и добавляли 12 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. При 0°C по каплям добавляли дитрет-бутилдикарбонат (4 экв.) в 6 мл ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь разбавляли с помощью 150 мл EtOAc, промывали рассолом, затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью фланш-хроматографии (EtOAc:гексаны=1:1) и получали искомое соединение (95%).

ЖХ/МС (m/z): 253,1 (MH^+ -100).

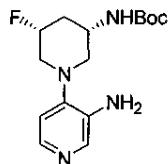
Синтез трет-бутил-(3S,5R)-5-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



К раствору (3S,5R)-бензил-3-(трет-бутилкарбониламино)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 28 мл метанола добавляли 10% Pd/C (0,1 экв.). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч. Полученные твердые вещества отфильтровывали через слой целита, помещенного на бумагу в воронке Бюхнера, промывали с помощью MeOH, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 33 мл изопропанола и добавляли ДИПЭА (N,N -диизопропилэтиламин) (2,5 экв.) и 4-хлор-3-нитропиридин (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью 150 мл EtOAc, промывали рассолом, затем сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью фланш-хроматографии (5% метанола в смеси EtOAc:гексаны=1:1) и получали искомое соединение (90%).

ЖХ/МС (m/z): 341,1 (MH^+); ВЭЖХ R_t =2,115 мин.

Синтез трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, трет-бутил-(3S,5R)-5-фтор-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-илкарбамат.

ЖХ/МС (m/z): 311,1 (MH^+).

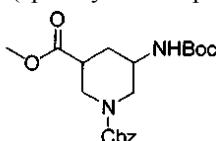
Синтез трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 3-амино-6-бромпиколиновой кислотой и после очистки с помощью колоночной хроматографии получали трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамидо)пиридин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-илкарбамат.

ЖХ/МС (m/z): 509,1/511,1 (MH^+).

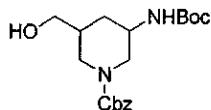
Синтез цис-(+/-)-1-бензил-3-метил-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1,3-дикарбоксилата



К раствору цис-(+/-)-1-(бензилоксикарбонил)-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1,0 экв.), метанола (20 экв.) и ЭДХ (1,3 экв.) в дихлорметане при концентрации 0,25 М при 0°C добавляли диметиламинопиридин (0,1 экв.). После перемешивания в течение 48 ч реакционной смеси давали нагреться до КТ и летучие компоненты удаляли в вакууме. После добавления этилацетата и промывания смеси с помощью H_2O (3×), 1н. раствором HCl , $NaHCO_3$ (нас.) и рассолом раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (25% этилацетат/гексаны) и получали цис-(+/-)-1-бензил-3-метил-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

ЖХМС (m/z): 293,1 ($MH\text{-Boc}^+$); ЖХ $R_t=4,09$ мин.

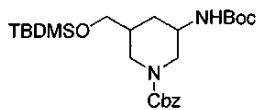
Синтез цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор цис-(+/-)-1-бензил-3-метил-5-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1,3-дикарбоксилата (1,0 экв.) в ТГФ при концентрации 0,08 М охлаждали до 0°C и затем добавляли $LiCl$ (2,3 экв.) борогидрид натрия (2,3 экв.). После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь нагревали до КТ и значение pH смеси доводили до 4-5 с помощью 1 М раствора лимонной кислоты. После удаления летучих компонентов в вакууме продукт экстрагировали дихлорметаном, промывали с помощью H_2O и рассолом и сушили над $MgSO_4$. После фильтрования и удаления летучих компонентов в вакууме получали цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат в виде белого вспененного твердого вещества.

ЖХМС (m/z): 265,0 ($MH\text{-Boc}^+$); ЖХ $R_t=3,37$ мин.

Синтез цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата

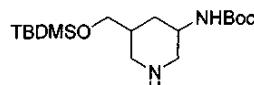


Раствор цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв.), имидазола (1,1 экв.), трет-бутилдиметилсилхлорида (1,1 экв.) и диметиламинопиридина (0,1 экв.) в дихлорметане при концентрации 0,1 М перемешивали в течение 18 ч, затем лету-

чие компоненты удаляли в вакууме. Непосредственная очистка неочищенного вещества с помощью колоночной хроматографии (20% этилацетат/гексаны) давала цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 379,0 (MH⁺); ЖХ R_t=5,95 мин.

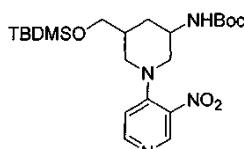
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 17 у цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата удаляли защитную группу и получали цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 344,1 (MH⁺).

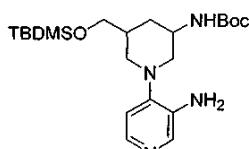
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамат и 4-хлор-3-нитропиридин, получали цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 467,0 (MH⁺); ЖХ R_t=4,02 мин.

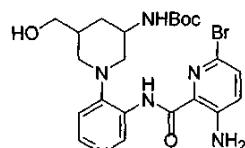
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, цис-(+/-)-трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 437,2 (MH⁺); ЖХ R_t=3,86 мин.

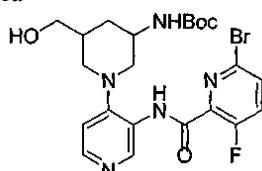
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-3-аминопиколиновой кислотой. После очистки с помощью ОФ ВЭЖХ фракции, содержащие продукт, выдерживали при КТ в течение ночи в смеси ацетонитрил/вода, содержащей 0,1% ТФК, что приводило к удалению силильной группы. После лиофилизации получали цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-бромпиколинамида)пиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пиперидин-3-илкарбамат и его непосредственно использовали в реакциях Судзуки.

ЖХМС (m/z): 521,0/523,1 (MH⁺); ЖХ R_t=2,58 мин.

Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-3-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пиперидин-3-илкарбамата

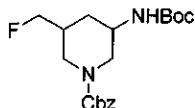


По методике 11, приведенной в примере 305, цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-3-фторпиколиновой кислотой. После очистки с помощью ОФ ВЭЖХ фракции, содержащие продукт, вы-

держивали при КТ в течение ночи в смеси ацетонитрил/вода, содержащей 0,1% ТФК, что приводило к удалению сильильной группы. После лиофилизации получали цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-(6-бром-3-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пиперидин-3-илкарбамат и его непосредственно использовали в реакциях Судзуки.

ЖХМС (m/z): 524,0/526,0 (MH^+); ЖХ $R_t=2,90$ мин.

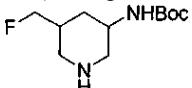
Синтез цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.), перфторбутансульфонилфторида (2 экв.), триэтиламин-НF (4 экв.) и триэтиламина (6 экв.) в тетрагидрофуране при концентрации 0,16 М перемешивали в течение 36 ч. После разбавления раствора этилацетатом (50×) его промывали 1н. раствором HCl, с помощью NaHCO_3 (нас.) и рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (25-40% этилацетат/гексаны) и получали цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (выход 45%).

ЖХМС (m/z): 267,1 (MH^+); ЖХ $R_t=4,23$ мин.

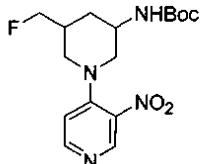
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 17 у цис-(+/-)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата удаляли защитную группу и получали цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 233,1 (MH^+).

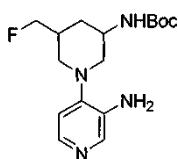
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике, приведенной в примере 1, используя цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)пиперидин-3-илкарбамат и 4-хлор-3-нитропиридин, получали цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 355,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,41$ мин.

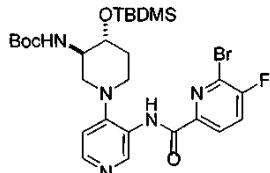
Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(фторметил)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 2, приведенной в примере 49, цис-(+/-)-трет-бутил-5-(фторметил)-1-(3-нитропиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат восстанавливали и получали цис-(+/-)-трет-бутил-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(фторметил)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 325,1 (MH^+); ЖХ $R_t=2,27$ мин.

Синтез трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата

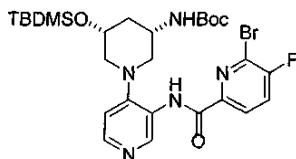


По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-5-фторпиколиновой кислотой и получали трет-бутил-(3R,4R)-1-(3-(6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 510,0/512,0 (MH^+); ЖХ $R_t=4,51$ мин.

Синтез трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(6-бром-5-фторпиколинамида)пиридин-4-ил)-5-(трет-

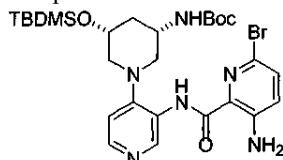
бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-5-фторниколиновой кислотой и получали трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(6-бром-5-фторниколинамида)пиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 624,1/626,1 (MH^+).

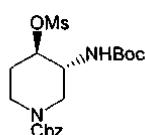
Синтез трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(3-амино-6-бромниколинамида)пиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамата



По методике 11, приведенной в примере 305, трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-аминопиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат вводили в реакцию сочетания с 6-бром-3-аминониколиновой кислотой и получали трет-бутил-(3S,5R)-1-(3-(3-амино-6-бромниколинамида)пиридин-4-ил)-5-(трет-бутилдиметилсилокси)пиперидин-3-илкарбамат.

ЖХМС (m/z): 621,1/623,2 (MH^+).

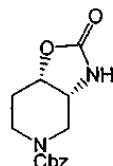
Синтез (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в дихлорметане (0,13 М) добавляли триэтиламин (1,5 экв.), затем метансульфонилхлорид (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NaHCO_3 , раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и получали неочищенный продукт с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 428,9/328,9 (MH^+), ЖХ $R_f=3,81$ мин.

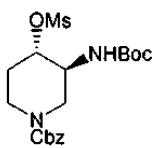
Синтез (3aR,7aS)-бензил-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата



Раствор (3R,4R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата в пиридине (0,16 М) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин. Затем раствор концентрировали почти досуха и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и получали искомый продукт. Затем фильтрат очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом (100%), и получали продукт с общим выходом 75%.

ЖХМС (m/z): 277,1 (MH^+), ЖХ $R_f=2,33$ мин.

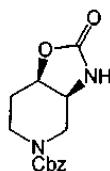
Синтез (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в дихлорметане (0,13 М) добавляли триэтиламин (1,5 экв.), затем метансульфонилхлорид (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NaHCO_3 , раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и получали неочищенный продукт с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 428,9/328,9 (MH^+), ЖХ $R_t=3,81$ мин.

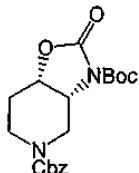
Синтез (3aS,7aR)-бензил-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата



В соответствии с описанным выше способом получения энантиомерного соединения, используя (3S,4S)-бензил-3-(трет-бутилкарбониламино)-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 экв.), получали (3aS,7aR)-бензил-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат с выходом 62%.

ЖХМС (m/z): 277,1 (MH^+), ЖХ $R_t=2,33$ мин.

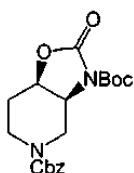
Синтез (3aR,7aS)-5-бензил-3-трет-бутил-2-оксотетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(2H,6H)-дикарбоксилата



К раствору (3aR,7aS)-бензил-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата (1,0 экв.) в дихлорметане (0,09 М) добавляли BOC_2O (1,1 экв.), триэтиламин (1,1 экв.) и катализитическое количество ДМАП. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем ее концентрировали в вакууме и фильтровали через слой силикагеля, элюируя этилацетатом. Продукт сушили в вакууме и получали белое твердое вещество с выходом 75%.

ЖХМС (m/z): 277,2 (MH^+), ЖХ $R_t=3,43$ мин.

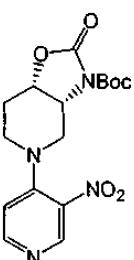
Синтез (3aS,7aR)-5-бензил-3-трет-бутил-2-оксотетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(2H,6H)-дикарбоксилата



В соответствии с описанным выше способом получения энантиомерного соединения, используя (3aS,7aR)-бензил-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (1,0 экв.), получали (3aS,7aR)-5-бензил-3-трет-бутил-2-оксотетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(2H,6H)-дикарбоксилат с выходом 90%.

ЖХМС (m/z): 277,2 (MH^+), ЖХ $R_t=3,43$ мин.

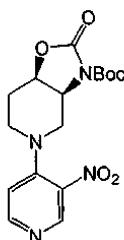
Синтез (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



По методике 17 у (3aR,7aS)-5-бензил-3-трет-бутил-2-оксотетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(2H,6H)-дикарбоксилата удаляли защитную группу Cbz и полученный амин вводили в реакцию с 4-хлор-3-нитропиридином по методике, приведенной в примере 1, и получали (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат в виде желтого вспененного вещества с выходом 89%.

ЖХМС (m/z): 365,1 (MH^+), ЖХ $R_t=1,79$ мин.

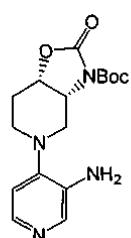
Синтез (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



В соответствии с описанным выше способом получения энантиомерного соединения, используя (3aS,7aR)-5-бензил-3-трет-бутил-2-оксотетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3,5(2H,6H)-дикарбоксилат (1,0 экв.), получали (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат с выходом 88%.

ЖХМС (m/z): 365,1 (MH⁺), ЖХ R_t=1,79 мин.

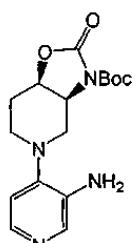
Синтез (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



По методике 2, приведенной в примере 49, (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат в EtOH и EtOAc (1:1, 0,15 М) восстанавливали и получали (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат с выходом >95%.

ЖХМС (m/z): 335,0 (MH⁺), ЖХ R_t=1,68 мин.

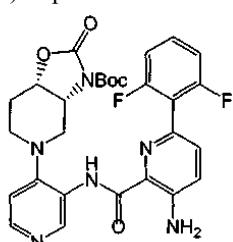
Синтез (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



В соответствии с описанным выше способом получения энантиомерного соединения получали (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат с выходом 97%.

ЖХМС (m/z): 335,0 (MH⁺), ЖХ R_t=1,68 мин.

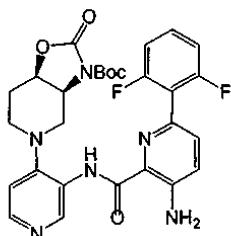
Синтез (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



К раствору (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата (1,0 экв.) в ДМФ (0,3 М) добавляли 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколиновую кислоту (1,2 экв.), ЭДХ (1,2 экв.) и НОАТ (1,2 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 ч. К смеси добавляли воду и осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли EtOAc и органический раствор экстрагировали (3 раза), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и получали оранжевый сироп. Неочищенное вещество растирали со смесью EtOAc и гексанов, осадок отфильтровывали и получали чистый продукт с выходом 46%.

ЖХМС (m/z): 567,0 (MH^+), ЖХ $R_f=3,03$ мин.

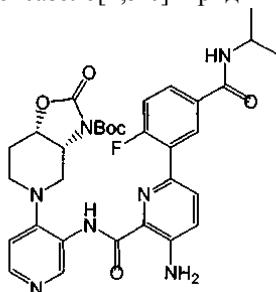
Синтез (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата



В соответствии с описанным выше способом получения энантиомерного соединения, используя (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат, получали (3aS,7aR)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 567,0 (MH^+), $R_f=2,86$ мин.

Синтез (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2-фтор-5-(изопропилкарбамоил)фенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата

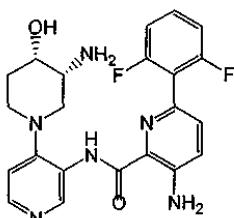


К раствору (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-аминопиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата (1,0 экв.) в ДМФ (0,3 М) добавляли 3-амино-6-(2-фтор-5-(изопропилкарбамоил)фенил)пиколиновую кислоту (1,2 экв.), ЭДХ (1,2 экв.) и НОАТ (1,2 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 ч. К смеси добавляли воду и осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли EtOAc и органический раствор экстрагировали (3 раза), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и получали оранжевый сироп. Неочищенное вещество растирали со смесью EtOAc и гексанов, осадок отфильтровывали и получали (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2-фтор-5-(изопропилкарбамоил)фенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилат.

ЖХМС (m/z): 634,3.

Методика 35.

Синтез 3-амино-N-(4-((3R,4S)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамида



К раствору (3aR,7aS)-трет-бутил-5-(3-(3-амино-6-(2,6-дифторфенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)-2-оксогексагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-3(2H)-карбоксилата в MeOH (0,06 М) добавляли Cs_2CO_3 (0,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали досуха в вакууме и неочищенную смесь перемешивали в ТФК и ДХМ (25% ТФК) до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. После лиофилизации получали соль продукта с ТФК в виде белого порошкообразного вещества.

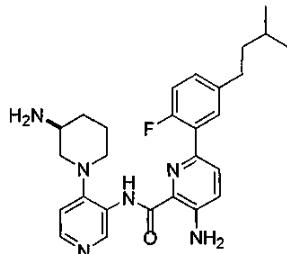
ЖХМС (m/z): 441,1 (MH^+), ЖХ $R_f=1,95$ мин.

Приведенные ниже соединения получали по методике 35.

Пример	Структура	Название	MН ⁺	ЖХ
752		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,0	1,98
753		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2-фтор-5-изопропилкарбамоилфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	508,0	1,98
754		(3-амино-4-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-3'-ил)-амид 3-амино-6-(2,6-дифторфенил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	441,1	1,95

Пример 755.

Синтез (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-5-изопентилфенил)пиколинамида



По методике 2, приведенной в примере 49, у (S,Z)-трет-бутил-1-(3-(3-амино-6-(2-фтор-5-(3-метилбут-1-енил)фенил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата удаляли защитную группу Вос с помощью смеси 25% ТФК/CH₂Cl₂ и получали (S)-3-амино-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-фтор-5-изопентилфенил)пиколинамид (35%).

ЖХМС (m/z): 477,3 (MН⁺); ЖХ R_t=2,91 мин.

Пример 756.

Исследование расходования АТФ при воздействии PIM1.

Активность PIM1 определяют с использованием основанного на люциферазе-люциферине реагента для количественного определения расходования АТФ (аденозинтрифосфат), обусловленного катализируемым киназой переносом фосфорила к пептидному субстрату. Исследуемые соединения растворяют в 100% ДМСО и непосредственно помещают в 384-луночные планшеты по 0,5 мкл/лунка. Для инициирования реакции в каждую лунку прибавляют 10 мкл 5 нМ киназы PIM1 и 80 мкМ пептида BAD (RSRHSSYPAGT-OH) в буфере для анализа (50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ (дитиотреитол), 0,05% БСА (бычий сывороточный альбумин)). Через 15 мин прибавляют 10 мкл 40 мкМ АТФ в буфере для анализа. Конечные концентрации при анализе равнялись 2,5 нМ PIM1, 20 мкМ АТФ, 40 мкМ пептида BAD и 2,5% ДМСО. Реакцию проводят, пока не израсходуется примерно 50% АТФ, затем ее останавливают путем прибавления 20 мкл раствора KinaseGlo Plus (Promega Corporation). Смесь при остановленной реакции инкубируют в течение 10 мин и оставшийся АТФ определяют по люминесценции с помощью прибора Victor2 (Perkin Elmer). Соединения приведенных выше примеров изучают с помощью исследования расходования АТФ при воздействии PIM1 и обнаруживают, что они характеризуются значениями IC₅₀, приведенными ниже в примере 763. IC₅₀, половинная максимальная ингибирующая концентрация, означает концентрацию исследуемого соединения, которая необходима для 50% ингибирования ее мишени *in vitro*.

Пример 757.

Исследование расходования АТФ при воздействии PIM2.

Активность PIM2 определяют с использованием основанного на люциферазе-люциферине реагента для количественного определения расходования АТФ, обусловленного катализируемым киназой переносом фосфорила к пептидному субстрату. Исследуемые соединения растворяют в 100% ДМСО и непо-

средственно помещают в белые 384-луночные планшеты по 0,5 мкл/лунка. Для инициирования реакции в каждую лунку прибавляют 10 мкл 10 нМ киназы PIM2 и 20 мкМ пептида BAD (RSRHSSYPAGT-OH) в буфере для анализа (50 мМ НЕРЕС, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ, 0,05% БСА). Через 15 мин прибавляют 10 мкл 8 мкМ АТФ в буфере для анализа. Конечные концентрации при анализе равнялись 5 нМ PIM2, 4 мкМ АТФ, 10 мкМ пептида BAD и 2,5% ДМСО. Реакцию проводят, пока не израсходуется примерно 50% АТФ, затем ее останавливают путем прибавления 20 мкл раствора KinaseGlo Plus (Promega Corporation). Смесь при остановленной реакции инкубируют в течение 10 мин и оставшийся АТФ определяют по люминесценции с помощью прибора Victor2 (Perkin Elmer). Соединения приведенных выше примеров изучают с помощью исследования расходования АТФ при воздействии PIM2 и обнаруживают, что они характеризуются значениями IC₅₀, приведенными ниже в примере 763.

Пример 758.

Исследование расходования АТФ при воздействии PIM3.

Активность PIM3 определяют с использованием основанного на люциферазе-люциферине реагента для количественного определения расходования АТФ, обусловленного катализируемым киназой переносом фосфорила к пептидному субстрату. Исследуемые соединения растворяют в 100% ДМСО и непосредственно помещают в белые 384-луночные планшеты по 0,5 мкл/лунка. Для инициирования реакции в каждую лунку прибавляют 10 мкл 10 нМ киназы PIM3 и 200 мкМ пептида BAD (RSRHSSYPAGT-OH) в буфере для анализа (50 мМ НЕРЕС, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ, 0,05% БСА). Через 15 мин прибавляют 10 мкл 80 мкМ АТФ в буфере для анализа. Конечные концентрации при анализе равнялись 5 нМ PIM1, 40 мкМ АТФ, 100 мкМ пептида BAD и 2,5% ДМСО. Реакцию проводят, пока не израсходуется примерно 50% АТФ, затем ее останавливают путем прибавления 20 мкл раствора KinaseGlo Plus (Promega Corporation). Смесь при остановленной реакции инкубируют в течение 10 мин и оставшийся АТФ определяют по люминесценции с помощью прибора Victor2 (Perkin Elmer). Соединения приведенных выше примеров изучают с помощью исследования расходования АТФ при воздействии PIM3 и обнаруживают, что они характеризуются значениями IC₅₀, приведенными ниже в примере 763.

Пример 759.

Исследование Flt3 с помощью AlphaScreen.

Активность Flt3 определяют с использованием основанной на гранулах системы для количественного определения фосфорилированного пептидного субстрата, образованного катализируемым киназой переносом фосфорила к пептидному субстрату. Исследуемые соединения растворяют в 100% ДМСО и непосредственно помещают в белый 384-луночный планшет по 0,5 мкл/лунка. Для инициирования реакции в каждую лунку прибавляют 10 мкл 300 пМ киназы Flt3 и 700 мкМ АТФ в буфере для анализа (50 мМ НЕРЕС, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 0,05% БСА, 1 мМ ДТТ), а затем 10 мкл 500 нМ пептида SHC (Biotin-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂) в буфере для анализа. Конечные концентрации при анализе равнялись 150 пМ Flt3, 350 мкМ АТФ, 250 нМ пептида SHC и 2,5% ДМСО. Реакцию проводят в течение 2,5 ч, затем ее останавливают путем прибавления 10 мкл 60 мМ ЭДТК. К смесям при остановленных реакциях прибавляют 25 мкл 1,2 мкг/мл антител PY20, 48,4 мкг/мл гранул Protein A Alpha Screen и 48,4 мкг/мл покрытых стрептавидином гранул Alpha Screen в буфере для детектирования (50 мМ Tris pH 7,5, 0,01% Tween-20). Смеси при остановленных реакциях инкубируют в течение ночи в темноте.

Фосфорилированный пептид определяют с помощью инициированного анионом кислорода каскада хемилюминесценции/флуоресценции с использованием устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer). Соединения приведенных выше примеров изучают с помощью исследования Flt3 Alpha и обнаруживают, что они характеризуются значениями IC₅₀, приведенными ниже в примере 762.

Пример 760.

Исследование KDR с помощью AlphaScreen.

Активность KDR определяют с использованием основанной на гранулах системы для количественного определения фосфорилированного пептидного субстрата, образованного катализируемым киназой переносом фосфорила к пептидному субстрату. Исследуемые соединения растворяют в 100% ДМСО и непосредственно помещают в белый 384-луночный планшет по 0,5 мкл/лунка. Для инициирования реакции в каждую лунку прибавляют 10 мкл 2 мкМ пептида VEGF5 (Биотин-GGGGQDGKDYIVLPI-NH₂) в буфере для анализа (50 мМ НЕРЕС, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 0,1% БСА, 0,01% Tween-20, 1 мМ ДТТ), а затем прибавляют 10 мкл 250 пМ киназы KDR и 2 мкМ АТФ в буфере для анализа. Конечные концентрации при анализе равнялись 125 пМ KDR, 1 мкМ АТФ, 1 мкМ пептида VEGF5 и 2,5% ДМСО. Реакцию проводят в течение 2 ч, затем ее останавливают путем прибавления 25 мкл 0,24 мкг/мл антител PY20, 96,8 мкг/мл гранул Protein A Alpha Screen и 96,8 мкг/мл покрытых стрептавидином гранул Alpha Screen в буфере для остановки/детектирования (50 мМ НЕРЕС, pH 7,5, 10 мМ ЭДТК (этилендиаминететрауксусная кислота), 0,1% БСА, 0,01% Tween-20). Смеси при остановленных реакциях инкубируют в течение ночи в темноте. Фосфорилированный пептид определяют с помощью инициированного анионом кислорода каскада хемилюминесценции/флуоресценции с использованием устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer). Соединения приведенных выше примеров изучают с помощью исследования KDR Alpha Screen и обнаруживают, что они характеризуются значениями IC₅₀, приведенными ниже в примере 762.

Пример 761.

Исследование пролиферации клеток.

Клетки HEL 92,1,7 (ATTC No. TIB-180, линии эритролейкоза, полученные из злокачественной периферической крови), клетки MV4-11 (ATCC No. CRL-9591, линии острого моноцитарного лейкоза человека) и клетки PC3 (ATCC No. CRL-1435, линии аденокарциномы предстательной железы человека) выращивали в среде RPMI1640, к которой прибавляли 10% ФБС (фетальная бычья сыворотка), пируват натрия и антибиотики. В день проведения исследования клетки в той же среде при плотности, равной 1000 клеток/лунка, помещали в лунки в 96-луночные культуральные планшеты для тканей, так что наружные лунки были пустыми.

KMS11 (клетки линии миеломы человека) выращивали в среде IMDM (модифицированная Иглом среда Дульбекко), к которой прибавляли 10% ФБС, пируват натрия и антибиотики. В день проведения исследования клетки в той же среде при плотности, равной 2000 клеток/лунка, помещали в лунки в 96-луночные культуральные планшеты для тканей, так что наружные лунки были пустыми. MM1.s (клетки линии миеломы человека) выращивали в среде RPMI1640, к которой прибавляли 10% ФБС, пируват натрия и антибиотики. В день проведения исследования клетки в той же среде при плотности, равной 5000 клеток/лунка, помещали в лунки в 96-луночные культуральные планшеты для тканей, так что наружные лунки были пустыми.

Исследуемые соединения, полученные в ДМСО, разводили в ДМСО в 500 раз до необходимых конечных концентраций и затем разводили в культуральной среде в 2 раза до конечных концентраций. Одинаковые объемы 2× соединений прибавляли в лунки 96-луночных планшетов и инкубировали при 37°C в течение 3 дней.

Через 3 для планшеты приводили в равновесие при комнатной температуре и в лунки с культурами прибавляли такие же объемы реагента CellTiter-Glow (Promega). Планшеты кратковременно перемешивали и с помощью люминометра определяли сигнал люминесценции. По сигналам для клеток, обработанных с помощью только ДМСО, и клеток, обработанных с помощью исследуемого соединения, рассчитывали ингибирование в процентах и эти значения использовали для определения значений EC₅₀ (т.е. концентраций исследуемого соединения, которая необходима для обеспечения в клетках эффекта, равного 50% от максимального) для исследуемых соединений, как показано в примере 763.

Пример 762.

Исследование PKCε in vitro.

Исследование PKCε in vitro проводили с использованием равной 10 нМ конечной концентрации полноразмерного фермента PKCε человека, приобретенного у фирмы In Vitrogen. Пептидный субстрат с последовательностью ERMRPRKRQGSVRRV-OH использовали при конечной концентрации, равной 40 мкМ, и АТФ, равной 20 мкМ. Активатор липида, 0,05 мкг/мл фосфатидилсерина и 0,005 мкг/мл диацилглицерина, приобретали у фирмы Millipore. Буфер для приведения реакции содержал 20 мМ Нерес, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂ и 0,03% Triton X-100. После проведения реакции в течение 2-3 ч результаты анализа определяли с помощью реагента KinaseGlo Plus, выпускающегося фирмой Promega. Типичные исследования, указанные в приведенных выше примерах, исследованные с помощью PKCε, обладали приведенными ниже значениями IC₅₀, где (+) указывает на значение IC₅₀, большее или равное 25 мкМ, (++) указывает на значение IC₅₀, большее или равное 10 мкМ, но меньшее чем 25 мкМ, (+++) указывает на значение IC₅₀, большее или равное 1 мкМ, и (++++) указывает на значение IC₅₀, меньшее чем 1 мкМ.

Пример	PKCε IC ₅₀ (мкМ)	Flt3 IC ₅₀ (мкМ)	KDR IC ₅₀ (мкМ)
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	+++		
157	+		
158	+		
159	+		++++
160	+		
161	+		++++
163			++
164			++
165			++
166			++
171	++		
173	++++		++
174	+++		+
175	+++		+
175	+++		+
176	++++		+++
177	++++		
178	++++		
179	++++		
180	++++		
182	+++		+++
183	++		+++

184	++++		++
185	+++		+++
186	+++		+++
187	++++		+
188	++++		+++
189	++++		
190	+		
191	++++		
192	+		
193	++++		
194	+		
195	++++		+
196	+++		+
199	+++		+++
201	++++		++
202	++++		+
203	++++		+
204	++++		
204	++++		+++
205	++++		+++
206	++++		+++
211	++++		+++
212	++++		++
213	+++		+
214	++++		++
215	+++		+
216	+++		+
217	++		+
217	++++		++
218	+++		+
219	+++		+
222	++++		+
223	++++		+
223	++++		+
224	+++		+
225	+++		+
226	+++		+
227	+++		+
228	++++		++
229	+++		+
230	++++		+
231	++		++
232	++		++
233	+++		+++

235	++++		++
236	+		++
237	+++		++++
238	+		++++
239	++++		
240	++++		
241	+++		
242	+		
243	+++		+
244	+++		++
249			++
261			+++
264			++++
265			++
268			+++
275			++
304	+++		++++
312	++		
320	++		+
322	+++		+
332	+++		+
333	++		+
336	++		+
340	+++		++
341	++++		+++
342	+++		+++
343	+++		+++
344	++		+
345	++++		++++
346	++++		
347	++++		
348	++++		
349	+++		
350	++++		
351	++++		
352	++++		
353	++++		
354	+++		
355	+++		
356	+++		
357	+++		
359	++++		++++
360	+++		++++
361	++++		++++

362	++++		++++
363	++++		++++
364	++++		++++
364	++++		+++
365	++++		++++
366	++++		++++
367	++++		++++
368	++++		++++
369	++++		++++
370	++++		++++
371	+++		
372	++++		++++
373	++++		++++
374	++++		+++
375	++++		+++
376	++++		+
377	++++		+++
378	++++		+
379	++++		+++
380	++++		++++
381	++++		+++
382	++++		+++
383	++++		+++
384	++++		+++
385	++++		+++
386	++++		+++
387	+++		++
388	++++		++++
389	++++		+++
390	++++		+++
391	+++		+
400	+++		++++
400	+++		
401	++++		
402	+++		
403	++++		
404	+++		
405	++		
406	+++		+
410	+++		+
411	++		+
418	++		+
422	++		+
424	+++		+

425	+++		++
427	++		
431	+++		+
433	+++		++
434	++		+
435	++		++++
436	+++		+++
437	++++		+++
438	+		+++
439	+++		+++
440	+		+++
441	++		++++
447			++
454			++
455			++
482	+		++
483	++		+
484	++		+
485	+		++
487			++
505			++
519			++
520			+++
521			+++
522			+++
523			++
524			+++
534			+++
535			++
538			++
542			++
543			++
544			++
545			++
547			++
549			++
550			++
552	+++		+++
590	+++		++++
592	+++		
593	+		
594	+		
595	+		
596	+		
597	+++		+
598	+++		+++
612			+++
614			+++
629			++
644			++
648			++
649			++
650			++

Пример 763.

Значения IC_{50} и EC_{50} , характеризующие активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

По данным методик примеров 756 (исследование расходования АТФ при воздействии PIM1), 757 (исследование расходования АТФ при воздействии PIM2) и 758 (исследование расходования АТФ при воздействии PIM3) получены значения концентраций IC_{50} для соединений предыдущих примеров, приведенные в представленной ниже таблице, где (+) указывает на значение IC_{50} , большее или равное 25 мкМ, (++) указывает на значение IC_{50} , большее или равное 10 мкМ, но меньшее чем 25 мкМ, (+++) указывает на значение IC_{50} , большее или равное 1 мкМ, но меньшее чем 10 мкМ, и (++++) указывает на значение IC_{50} , меньшее чем 1 мкМ.

По данным методик примера 761 (исследование пролиферации клеток) получены значения концентраций EC_{50} концентрация соединений для соединений предыдущих примеров в клетках HEL 92,1,7,

MV4-11 и PC3, приведенные в представленной ниже таблице, где (+) указывает на значение EC_{50} , большее чем 10 мкМ, (++) указывает на значение EC_{50} , большее чем 5 мкМ, но меньшее или равное 10 мкМ, (+++) указывает на значение EC_{50} , большее чем 1 мкМ, но меньшее или равное 5 мкМ, и (++++) указывает на значение EC_{50} , меньшее чем или равное 1 мкМ.

Пример №	IC ₅₀ (мкМ)			EC ₅₀ (мкМ)				
	PIM1	PIM2	PIM3	HEL 92,1,7	MV-4-11	PC3	KMS1 1	MM1.s
118	++++	+++	++++					
119	++++	++++	++++					
120	++++	+++	++++			+++		
121	++++	++++	++++					
122	++++	+++	+++			++++		
123	++++	+++	++++	++++				
124	+++	+	+++					
125	+++	+	++					
126	++++	+++	++++			++		
127	+++	+	+					
128	+++	+	++					
130	++++	++++	++++	++				
131	++++	++++	++++	++++				
132	++++	++++	++++					
133	++++	++++	++++					
134	++++	++++	++++					
135	++++	++++	++++					
136	++++	++++	++++					
137	++++	++++	++++					
138	++++	++++	++++					
139	++++	++++	++++					
140	++++	++++	++++					
141	++++	++++	++++					
142	++++	++++	++++	++				
143	++++	++++	++++	++				
145	++++	++++	++++	++				
146	++++	++++	++++	+				
147	++++	++++	++++	++				
148	++++	++++	++++	+				
150	++++	++++	++++	+++				
151	++++	++++	++++	+				
152	++++	++++	++++					
153	++++	++++	++++					
154	++++	++++	++++					
155	++++	++++	++++	++				
156	++++	++++	++++					
157	++++	++++	++++	+				
158	++++	++++	++++					
159	++++	++++	++++	++				
160	++++	++++	++++	+				
161	++++	++++	++++	+				
162	++++	++++	++++					
163	++++	++++	++++					
164	++++	++++	++++					
165	++++	++++	++++					
166	++++	++++	++++					
167	++++	+++	++++					
168	++++	+++	+++					
169	++++	+++	+++					

170	++++	+++	++++				
171	++++	+++	++++				
173	++++	++++	++++	+++		++	
174	++++	+++	+++	+			
177	++++	+++	+++	+			
175	++++	++++	+++	+			
176	++++	++++	++++	+++		+++	
177	++++	++++	+++				
178	++++	+++	+++				
179	++++	+++	+++	+++			
180	++++	+++	+++	+++			
181	++++	+++	+++	+++			
182	++++	+++	+++	+++			
183	++++	+++	+++	+++			
184	+++	+++	+++	+++			
185	++++	+++	+++	+++			
186	++++	+++	+++				
187	++++	+++	+++	+++	+++	+++	
188	+++	+++	+++				
189	+++	+++	+++				
191	+++	+	+++				
192	+	+	+				
193	+++	+++	+++		+++		
194	+	+	+				
195	+++	+++	+++		+		
196	+++	++	+++				
197	+	+	+				
198	+	+	+				
199	+++	+	+				
199	+++	+	++				
199	+++	+	++				
200	++	+	+				
201	++++	+++	+++		++		
202	+++	+	+++		+++		
203	++++	+++	+++		++++		
204	++++	+++	+++				
205	++++	+++	+++		++++		
206	++++	+++	+++				
207	++++	++	+++		++		
208	++++	+++	+++		++++		
209	++	+	+		+++		
210	++++	+++	+++		++++		
211	++++	+++	+++				
212	++++	+++	+++				
213	+++	+	+++				

214	++++	++	++++			+++	
215	++++	++	++++				
216	++	+	++				
217	++++	+	++			++	
218	++++	++	++++				
219	++++	++	++++				
220	++++	++	++++				
221	++++	++	++++				
222	++++	++	++++			+	
223	++++	++	++++				
224	++++	+	++				
225	++++	++	++++				
226	++++	++	++++				
227	++	+	++				
228	++++	++	++++			++	
229	++++	++	++++				
230	++++	++	++++				
231	++	+	++				
232	++	+	++				
233	++	+	++				
234	++	+	++				
235	++++	++	++++	+			
236	++++	++	++++				
237	++++	++	++++				
238	++++	++	++++				
239	++++	++	++++	+			
240	++++	++	++++				
241	++++	++	++++				
242	++++	++	++++				
243	++	++	++				
244	++	++	++				
245	+	+	++				
246	++++	++	++++				
247	++++	++	++++				
248	++++	++	++++				
249	++++	++	++++				
250	++++	++	++++				
251	++++	++	++++				
252	++++	++	++++				
253	++++	++	++++				
254	++++	++	++++				
255	++++	++	++++				
256	++++	++	++++				
257	++++	++	++++				
258	++++	++	++++				

259	++++	++++	++++					
260	++++	++++	++++					
261	++++	++++	++++					
262	++++	+++	++++					
263	++++	++++	++++					
264	++++	++++	++++					
265	++++	++++	++++					
266	++++	++++	++++					
267	++++	++++	++++					
268	++++	++++	++++					
269	++++	++++	++++					
270	++++	++++	++++					
271	++++	++++	++++					
272	++++	++++	++++					
273	++++	++++	++++					
274	++++	++++	++++					
275	++++	++++	++++					
276	++++	++++	++++				+++	++
277	++++	++++	++++					
278	++++	++++	++++					
279	++++	++++	++++					
280	++++	++++	++++					
281	++++	++++	++++					
282	++++	++++	++++					
283	++++	++++	++++					
284	++++	++++	++++					
285	++++	++++	++++					
286	++++	++++	++++					
287	++++	++++	++++					
288	++++	++++	++++					
289	++++	++++	++++					
290	++++	++++	++++				+++	+++
291	++++	++++	++++					
292	++++	++++	++++				++++	++++
293	++++	++++	++++					
294	++++	++++	++++					
295	++++	+++	++++					
296	++++	++++	++++					
297	++++	++++	++++					
298	++++	++++	++++				++++	++++
299	++++	++++	++++					
300	++++	++++	++++				++++	++++
301	++++	++++	++++					
302	++++	++++	++++					
303	++++	++++	++++					

304	++++	+	++					
312	++++	++	+++					
317	++++	+++	+++	++		+	++	+++
318	++++	+++	+++					
319	++++	+++	+++	+++				
320	++++	+++	+++	+				
321	++++	+++	+++	++				
322	++++	+++	+++	+++		++		
323	++++	+++	+++	+++		++		
324	++++	+++	+++	+++				
325	++++	+++	+++	+++				
326	++++	+++	+++	+++				
327	++++	+++	+++	+++				
328	++++	+++	+++	++			+++	+++
329	++++	+++	+++	++				
330	++++	+++	+++	+				
331	++++	+++	+++	++				
332	++++	+++	+++	++				
333	++++	+++	+++	++				
334	++++	+++	+++	++				
335	++++	+++	+++	++				
336	++++	+++	+++					
337	++++	+++	+++	++				
338	++++	+++	+++					
339	++++	+++	+++	++				
340	++++	+++	+++	++				
341	++++	+++	+++	++				
342	++++	+++	+++	+++				
343	++++	+++	+++	+++				
344	++++	+++	+++	+				
345	++++	+++	+++	+++		+++		
346	++++	+++	+++	+++				
347	++++	+++	+++	+++				
348	++++	+++	+++	+++		++		
349	++++	+++	+++	+++				
350	++++	+++	+++	+++				
351	++++	+++	+++					
352	++++	+++	+++	+++				
353	++++	+++	+++	+++				
355	++++	+++	+++	+				
356	++++	+++	+++	+				
357	++++	+++	+++	++				
358	++++	+++	+++	+++				
359	++++	+++	+++			+++		
360	+++	+	++					

361	++++	++++	++++					
362	++++	++++	++++			++++		
363	++++	++++	++++			++++		
364	++++	++++	++++			++++		
365	++++	+++	++++			+		
366	++++	+++	++++					
367	++++	+++	+++			++++		
368	++++	+++	+++			++++		
369	++++	+++	+++					
370	++++	+++	+++			++		
371	++++	+++	+++					
372	++++	+++	+++			+++		
376	++++	+++	+++			+		
377	++++	+++	+++					
378	++++	++	+++			+++		
379	++++	++	+++					
380	++++	++	+++					
381	++++	++	+++					
382	++++	++	+++			+++		
383	++++	++	+++					
384	++++	++	++					
385	++++	++	++					
386	++++	++	++					
387	+++	+	++					
388	+++	+	++					
389	+++	+	++			+++		
390	+++	+	++					
391	+++	+	++					
393	+++	+++	+++			+++		
395	+++	+	++			+++		
396	+++	+	++			+++		
397	+++	+++	+++			+++		
398	+++	++	++					
399	+++	+++	+++			+++		
401	+++	+++	+++	++				
402	+++	+++	+++	++				
403	+++	+++	+++					
404	+++	+++	+++					
405	+++	+++	+++					
406	+++	+++	+++					
407	+++	+++	+++					
408	+++	+++	+++					
409	+++	+++	+++					
410	+++	+++	+++	+++				
411	+++	+++	+++					

412	++++	++++	++++	++				
413	++++	++++	++++	++++				
414	++++	++++	++++	+++				
415	++++	++++	++++	++++				
416	++++	++++	++++					
417	++++	++++	++++					
418	++++	++++	++++	+++				
419	++++	++++	++++	+++				
420	++++	++++	++++					
421	++++	++++	++++	++	+			
422	++++	++++	++++	++	+			
423	++++	++++	++++	++				
424	++++	++++	++++	++				
425	++++	++++	++++	++	++	++++	++++	
426	++++	++++	++++	++				
427	++++	++++	++++	++				
428	++++	++++	++++	++				
429	++++	++++	++++	++				
430	++++	++++	++++	++				
431	++++	++++	++++	++				
432	++++	++++	++++	++				
433	++++	++++	++++	++	++			
434	++++	++++	++++	++	++			
435	+++	+++	+++					
436	+++	+	+++					
437	++++	++++	++++					
438	+++	+	+++					
439	+++	+	+++					
440	+	+	++					
441	+++	+	+++					
442	++++	++++	++++			+++	++	
443	++++	++++	++++			+++	++	
444	++++	++++	++++					
445	++++	++++	++++			+++	++	
446	++++	++++	++++					
447	++++	++++	++++					
448	++++	++++	++++					
449	++++	++++	++++					
450	++++	++++	++++					
451	++++	++++	++++					
452	++++	++++	++++					
453	++++	++++	++++					
454	++++	++++	++++			+++	++	
455	++++	++++	++++					
456	++++	++++	++++					

457	++++	++++	++++					
458	++++	++++	++++					
459	++++	++++	++++					
460	++++	++++	++++					
461	++++	++++	++++					
462	++++	++++	++++			+++	+++	
463	++++	++++	++++					
464	++++	++++	++++					
465	++++	+++	+++					
466	++++	+++	+++					
467	++++	+++	+++					
468	++++	+++	+++					
469	++++	+++	+++					
470	++++	+++	+++					
471	++++	+++	+++					
472	++++	+++	+++					
473	++++	+++	+++					
474	++++	+++	+++					
475	++++	+++	+++					
476	++++	+++	+++					
477	++++	+++	+++					
478	++++	+++	+++					
479	++++	+++	+++					
480	++++	+++	+++					
481	++++	+++	+++					
482	++++	+++	+++					
483	++++	+++	+++					
484	++++	+++	+++					
485	++++	+++	+++					
486	++++	+++	+++					
487	++++	+++	+++					
488	++++	+++	+++					
489	++++	+++	+++					
490	++++	+++	+++					
491	++++	+++	+++			+++	+++	
492	++++	+++	+++					
493	++++	+++	+++					
494	++++	+++	+++			+++	+++	
495	++++	+++	+++					
496	++++	+++	+++			+++	+++	
497	++++	+++	+++					
498	++++	+++	+++					
499	++++	+++	+++					
500	++++	+++	+++					
501	++++	+++	+++					

502	++++	++++	++++				
503	++++	++++	++++				
504	++++	++++	++++				
505	++++	+++	+++				
506	++++	+++	+++				
507	++++	+++	+++				
508	++++	+++	+++				
509	++++	+++	+++				
510	++++	+++	+++				
511	++++	+++	+++				
512	++++	+++	+++				
513	++++	+++	+++				
514	++++	+++	+++				
515	++++	+++	+++				
516	++++	+++	+++		+++	+++	
517	++++	+++	+++		++	++	
519	++++	+++	+++				
520	++++	+++	+++		++	++	
521	++++	+++	+++				
522	++++	+++	+++				
523	++++	+++	+++				
524	++++	+++	+++				
525	++++	+++	+++				
526	++++	+++	+++				
527	++++	+++	+++				
528	++++	+++	+++				
529	++++	+++	+++				
530	++++	+++	+++				
531	++++	+++	+++				
532	++++	+++	+++				
533	++++	+++	+++				
534	++++	+++	+++				
535	++++	+++	+++				
536	++++	+++	+++				
537	++++	+++	+++				
538	+++	+++	+++				
539	+++	+++	+++				
540	+++	+++	+++				
541	+++	+++	+++				
542	+++	+++	+++				
543	+++	+++	+++				
544	+++	+++	+++				
545	+++	+++	+++				
546	+++	+++	+++				
547	+++	+++	+++				

548	++++	++++	++++				
549	++++	++++	++++				
550	++++	++++	++++				
551	++++	++++	++++				
552	++++	++++	++++				
553	++++	++++	++++				
554	++++	++++	++++				
555	++++	++++	++++				
556	++++	++++	++++				
557	++++	++++	++++				
558	++++	++++	++++				
559	++++	++++	++++				
560	++++	++++	++++				
561	++++	++++	++++				
562	++++	++++	++++				
563	++++	++++	++++				
564	++++	++++	++++				
565	++++	++++	++++				
566	++++	++++	++++				
567	++++	++++	++++				
568	++++	++++	++++				
569	++++	++++	++++				
570	++++	++++	++++		+++	+++	
571	++++	++++	++++				
572	++++	++++	++++				
573	++++	++++	++++				
574	++++	++++	++++				
575	++++	++++	+++				
576	++++	++++	++++				
577	++++	++++	++++		+++	+++	
578	++++	+++	++++				
579	++++	++++	++++		++++	+++	
580	++++	++++	++++		+++	+++	
581	++++	++++	++++				
582	++++	+++	++++				
584	++++	+++	++++				
585	++++	+++	++++				
586	++++	+++	++++				
587	++++	++++	++++	++++			
588	++++	++++	++++				
589	++++	++++	++++				
590	++++	++++	++++	+++			
591	++++	++++	++++	++			
592	++++	++++	++++	++++			
593	++++	++++	++++				

594	++++	++++	++++					
595	++++	++++	++++					
596	++++	++++	++++					
597	++++	+++	++++					
598	++++	+++	++++					
599	++++	+++	+++					
600	++++	+++	++++					
601	++++	++++	++++					
602	++++	+++	++++					
603	++++	++++	++++					
604	++++	++++	++++					
605	++++	++++	++++					
606	++++	++++	++++					
607	++++	++++	++++					
608	++++	++++	++++					
609	++++	++++	++++					
610	++++	++++	++++					
611	++++	++++	++++					
612	++++	+++	++++					
613	++++	++++	++++					
614	++++	++++	++++					
615	++++	++++	++++					
616	++++	++++	++++					
617	++++	++++	++++					
618	++++	++++	++++					
619	++++	++++	++++					
620	++++	++++	++++					
621	++++	++++	++++					
622	++++	++++	++++					
623	++++	++++	++++					
624	++++	++++	++++					
625	++++	++++	++++					
626	++++	++++	++++					
627	++++	++++	++++					
628	++++	+++	++++					
629	++++	+++	++++					
630	++++	+++	++++					
631	++++	+++	++++					
632	++++	+++	++++					
633	++++	+++	++++					
634	++++	+++	++++					
635	++++	+++	++++					
636	++++	+++	++++					
637	++++	+++	++++					
638	+++	+++	+++					

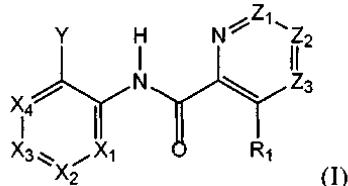
639	++++	++++	++++				
640	++++	++++	++++				
641	++++	++++	++++				
642	++++	++++	++++				
643	++++	++++	++++				
644	++++	++++	++++				
645	++++	++++	++++				
646	++++	++++	++++				
647	++++	++++	++++				
648	++++	++++	++++				
649	++++	++++	++++				
650	++++	++++	++++				
651	++++	++++	++++				
652	++++	++++	++++				
653	++++	++++	++++				
654	++++	++++	++++				
655	++++	++++	++++				
656	++++	++++	++++				
657	++++	++++	++++				
658	++++	++++	++++				
659	++++	++++	++++				
660	++++	++++	++++				
661	++++	++++	++++				
662	++++	++++	++++				
663	++++	++++	++++				
664	++++	++++	++++				
665	++++	++++	++++				
666	++++	++++	++++				
667	++++	++++	++++				
668	++++	++++	++++				
669	++++	++++	++++				
670	++++	++++	++++				
671	++++	++++	++++				
672	++++	++++	++++				
673	++++	++++	++++				
674	++++	++++	++++				
675	++++	++++	++++				
676	++++	++++	++++				
677	++++	++++	++++				
678	++++	++++	++++				
679	++++	++++	++++			+++	+++
680	++++	++++	++++				
681	++++	++++	++++				
682	++++	++++	++++				
683	++++	++++	++++			++++	+++

684	++++	++++	+++				
685	+++	+++	+++				
686	+++	+++	+++				
687	+++	+++	+++				
688	+++	+++	+++				
689	+++	+++	+++				
690	+++	+++	+++				
691	+++	+++	+++				
692	+++	+++	+++				
693	+++	+++	+++				
694	+++	+++	+++				
695	+++	+++	+++				
696	+++	+++	+++				
697	+++	++	+++				
698	+++	+++	+++				
699	+++	+++	+++				
700	+++	+++	+++				
701	+++	+++	+++				
702	+++	+++	+++		+++	+++	
703	+++	+++	+++				
704	+++	+++	+++				
705	+++	+++	+++				
706	+++	+++	+++				
707	+++	+++	+++				
708	+++	+++	+++				
709	+++	+++	+++				
710	+++	+++	+++				
711	+++	+++	+++				
712	+++	+++	+++				
713	+++	+++	+++				
714	+++	+++	+++				
715	+++	+++	+++				
716	+++	+++	+++				
717	+++	+++	+++				
718	+++	+++	+++				
719	+++	+++	+++				
720	+++	+++	+++				
721	+++	+++	+++				
722	+++	+++	+++				
723	+++	+++	+++				
724	+++	+++	+++				
725	+++	+++	+++				
726	+++	+++	+++				
727	+++	+++	+++				
728	+++	+++	+++				
729	+++	+++	+++				
730	+++	+++	+++				
731	+++	+++	+++				
732	+++	+++	+++				
733	+++	+++	+++				
734	+++	+++	+++				
735	+++	+++	+++				
736	+++	+++	+++		+++	+++	
737	+++	+++	+++				
738	+++	+++	+++				
739	+++	+++	+++				
740	+++	+++	+++				
741	+++	+++	+++				
742	+++	+++	+++				
743	+++	+++	+++				
744	+++	+++	+++		+++	+++	
745	+++	+++	+++				
746	+++	+++	+++				
747	+++	+++	+++				
748	+++	+++	+++				
749	+++	+++	+++				
750	+++	+++	+++				
751	+++	+++	+++				
752	+++	+++	+++				
753	+++	+++	+++		+++	+++	
754	+++	+++	+++		+++	+++	
755	+++	+++	+++				

Хотя представлены и описаны иллюстративные варианты осуществления, следует понимать, что без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения в него могут быть внесены различные изменения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер либо фармацевтически приемлемая соль



в которой X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо выбраны из CR_2 и N ; при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 обозначают N ;

Y обозначает замещенную аминогруппу или замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из CR_2 и N ; при условии, что не более чем один из Z_1 , Z_2 и Z_3 может обозначать N ;

R_1 выбран из группы, включающей водород, галоген и $-NH_2$;

каждый R_2 независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксигруппу, цианогруппу и замещенный или незамещенный C_1 - C_{12} -алкил, C_1 - C_{12} -алкоксигруппу, аминогруппу, аминокарбонил, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, C_3 - C_8 -циклоалкил, гетероциклоалкил, частично насыщенный C_3 - C_8 -циклоалкил и C_3 - C_8 -циклоалкилоксигруппу;

термин "замещенный" относится к группе, в которой атом водорода замещен одним или более одновалентным или двухвалентными радикалами, где эти радикалы выбраны из гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, цианогруппы, оксогруппы, карбоксигруппы, C_1 - C_6 -алкила, который является незамещенным или замещенным галогеном, гидроксигруппой, аминогруппой, нитрогруппой и/или цианогруппой; C_1 - C_{12} -алкилкарбонила и аминокарбонила;

термин "гетероциклоалкил" относится к циклической группе, содержащей 3-8 атомов, из которых 1-4 в кольце являются гетероатомами, выбранными из N , O и S ;

термин "гетероарил" относится к 5-10-членной ароматической группе, содержащей в качестве кольцевых атомов 1-4 гетероатома, выбранных из N , O и S ;

термин "замещенный аминокарбонил" относится к группе $-C(=O)-NRR'$, где R обозначает C_1 - C_6 -алкил и R' обозначает H или C_1 - C_6 -алкил.

2. Соединение по п.1, в котором X_1 обозначает N и X_2 , X_3 и X_4 обозначают CR_2 .

3. Соединение по п.1, в котором X_2 обозначает N и X_1 , X_3 и X_4 обозначают CR_2 .

4. Соединение по п.1, в котором X_3 обозначает N и X_1 , X_2 и X_4 обозначают CR_2 .

5. Соединение по п.1, в котором X_4 обозначает N и X_1 , X_2 и X_3 обозначают CR_2 .

6. Соединение по п.1, в котором Y обозначает замещенный или незамещенный пиперидинил или пиперазинил.

7. Соединение по п.1, в котором Z_1 , Z_2 и Z_3 обозначают CR_2 .

8. Соединение по п.1, в котором Z_1 обозначает N и Z_2 и Z_3 обозначают CR_2 .

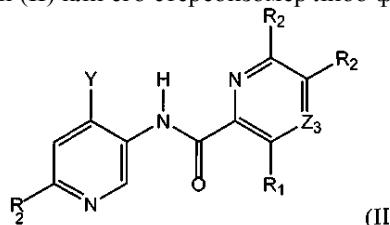
9. Соединение по п.1, в котором Z_2 обозначает N и Z_1 и Z_3 обозначают CR_2 .

10. Соединение по п.1, в котором Z_3 обозначает N и Z_1 и Z_2 обозначают CR_2 .

11. Соединение по п.1, в котором R_1 обозначает водород.

12. Соединение по п.1, в котором каждый R_2 независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, цианогруппу, замещенный или незамещенный C_1 - C_{12} -алкил и фенил.

13. Соединение по п.1 формулы (II) или его стереоизомер либо фармацевтически приемлемая соль



в которой Y обозначает замещенную аминогруппу или замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

значения Z_3 , R_1 и R_2 определены в п.1.

14. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения рака, включающая соединение по

п.1 или его стереоизомер либо фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

15. Композиция по п.14, которая дополнительно включает по меньшей мере одно дополнительное средство для лечения рака.

16. Способ ингибирования активности провирусной интеграции киназы Мэлони (киназа PIM) в клетке, включающий взаимодействие клетки с соединением по п.1 в эффективном количестве.

17. Способ лечения патологического состояния путем модуляции активности киназы PIM, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по п.1 в эффективном количестве.

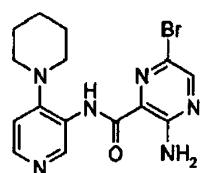
18. Способ ингибирования активности киназы PIM у пациента, включающий введение пациенту композиции по п.14.

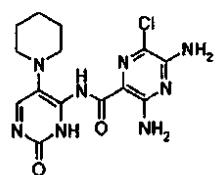
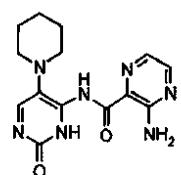
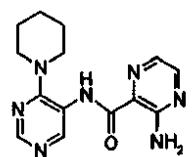
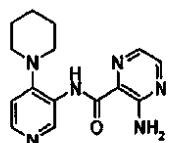
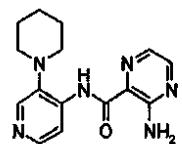
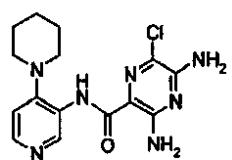
19. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту композиции по п.14.

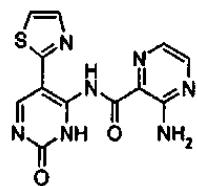
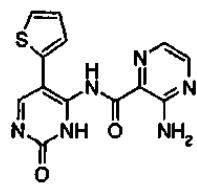
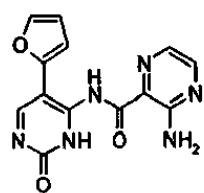
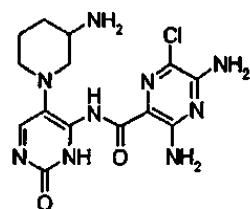
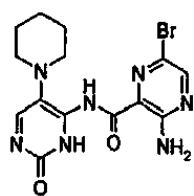
20. Применение соединения по любому из пп.1-13 в качестве терапевтического средства, предназначенного для лечения рака.

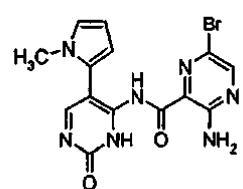
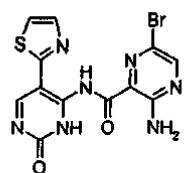
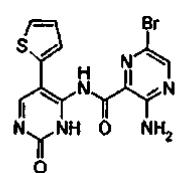
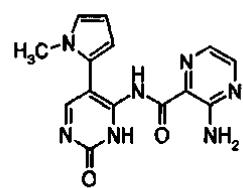
21. Применение соединения по любому из пп.1-13 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

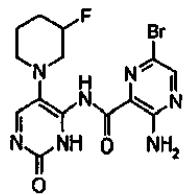
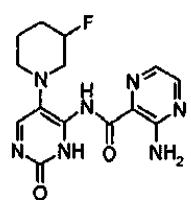
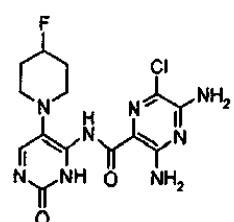
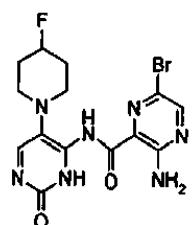
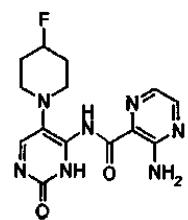
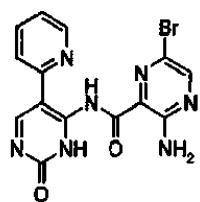
22. Соединение, выбранное из группы, включающей

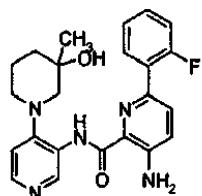
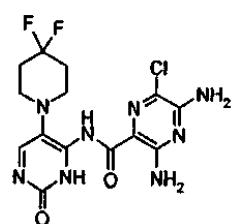
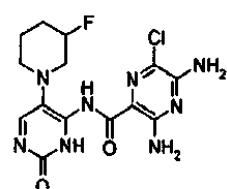
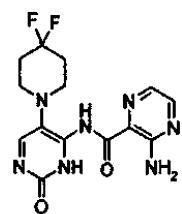


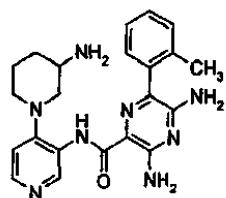
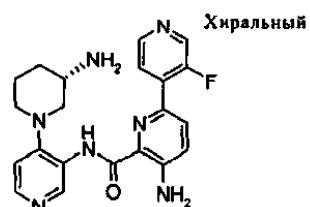
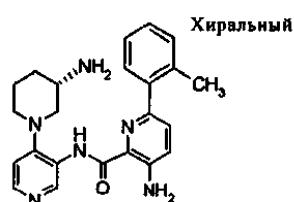
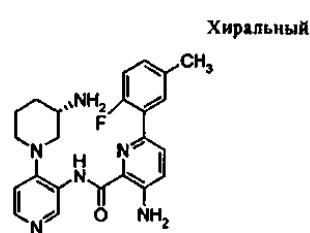
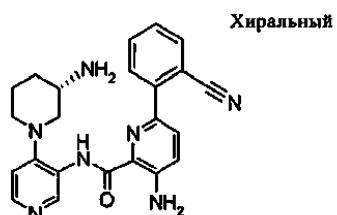
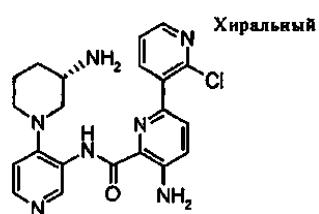


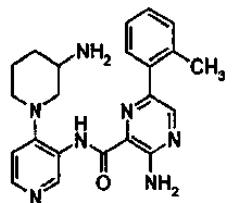
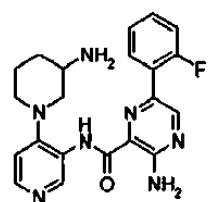
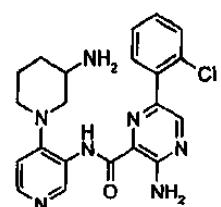
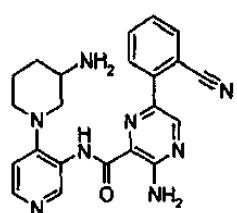
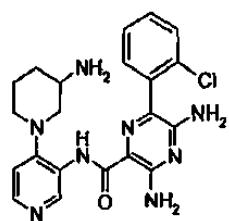


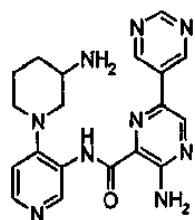
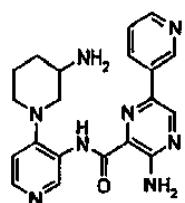
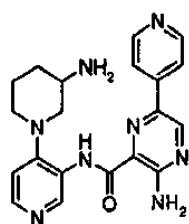
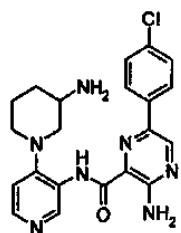
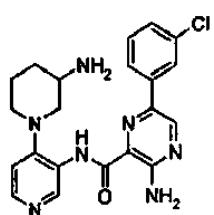


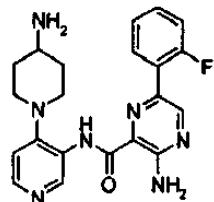
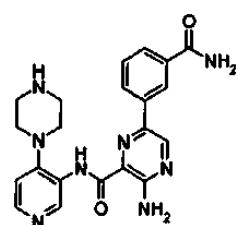
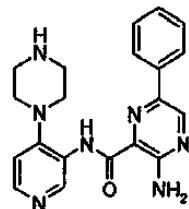
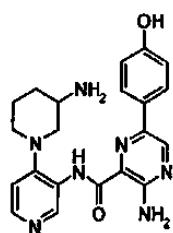


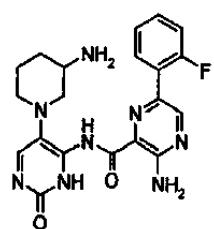
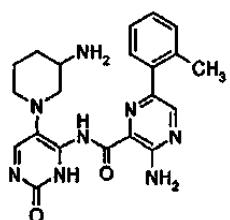
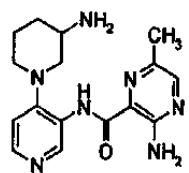
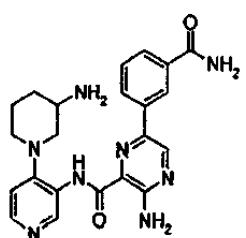


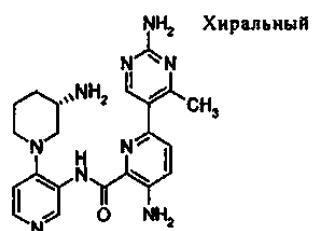
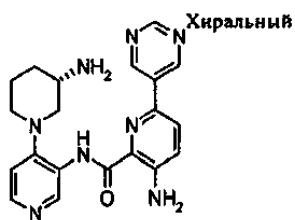
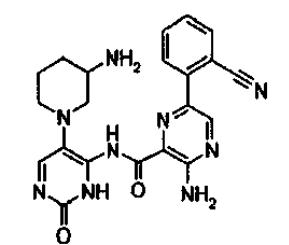


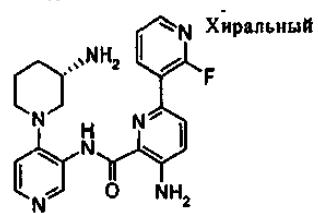
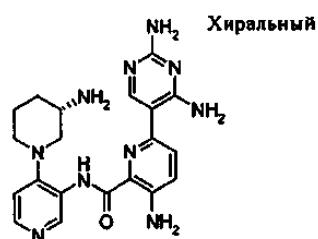
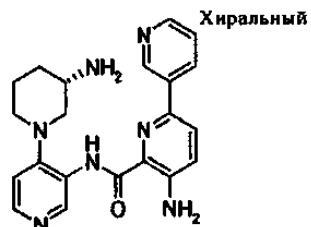
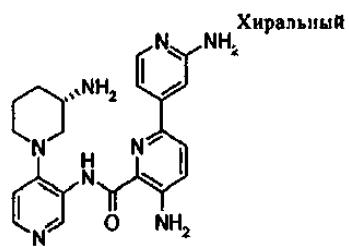


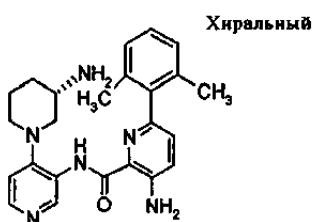
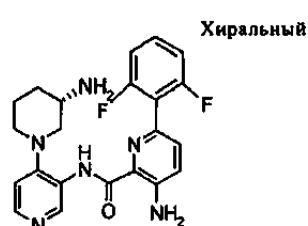
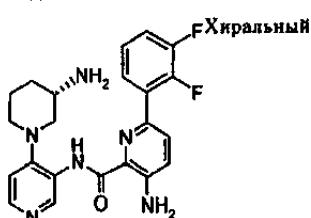
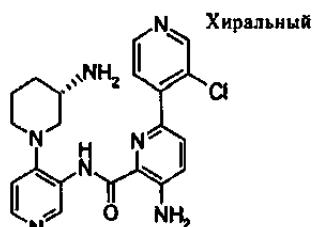


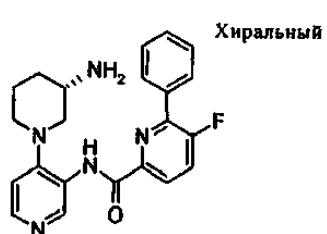
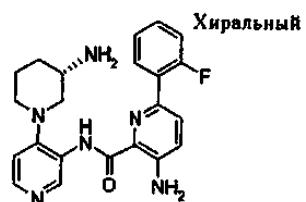
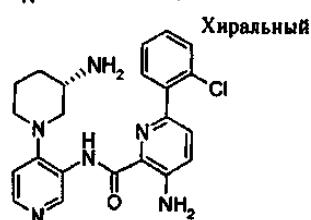
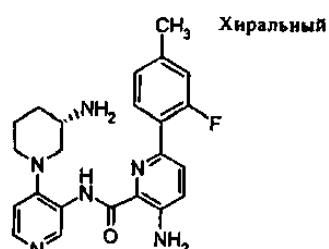
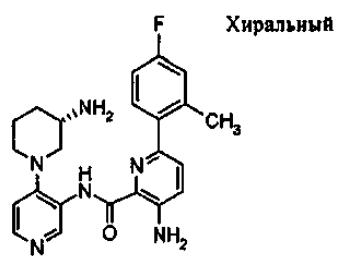


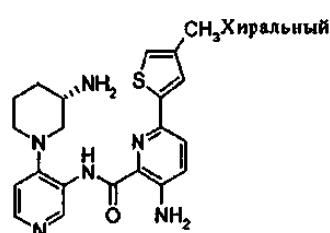
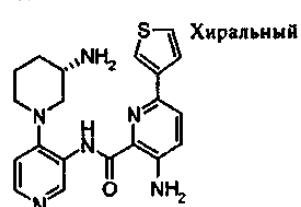
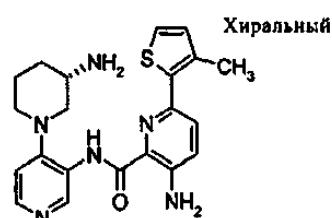
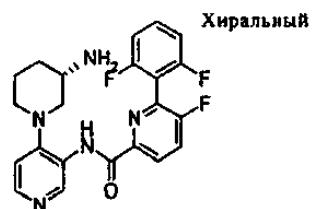
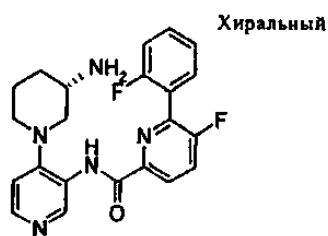


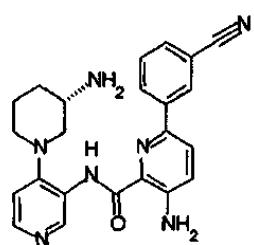
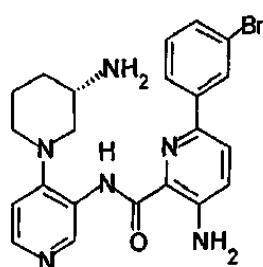
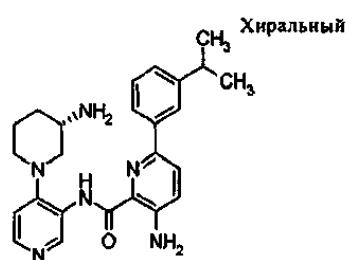
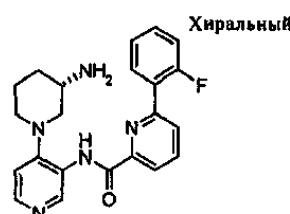
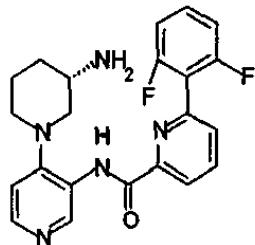
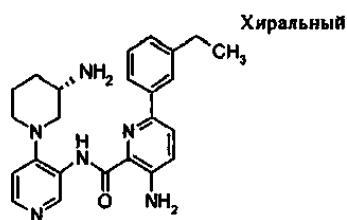


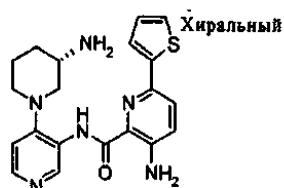
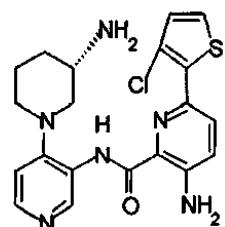
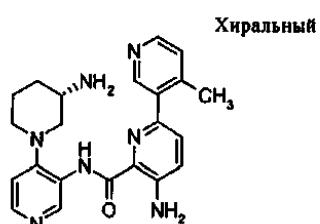
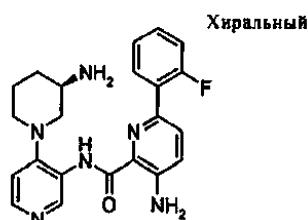
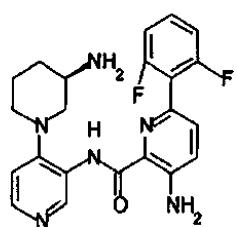


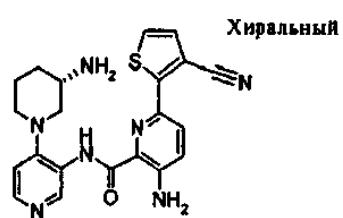
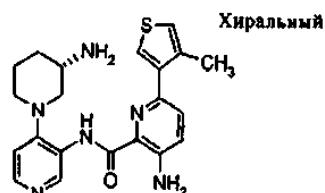
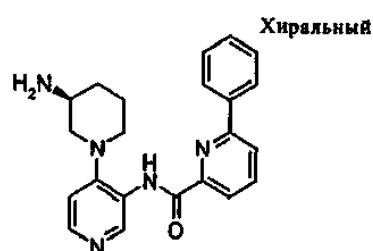
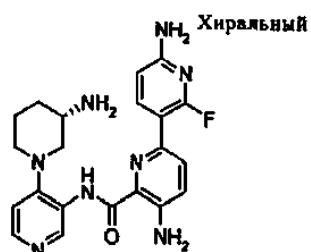
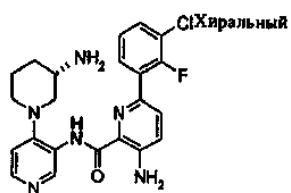
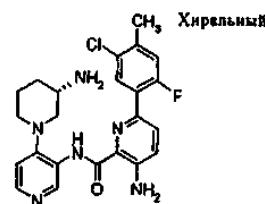


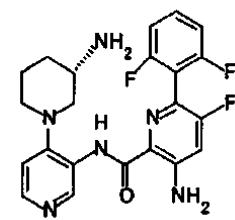
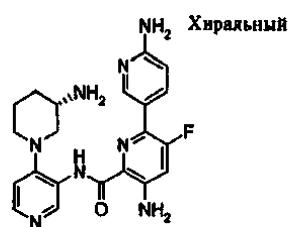
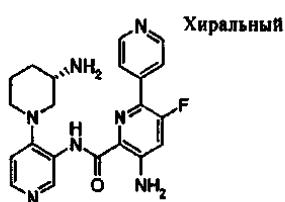
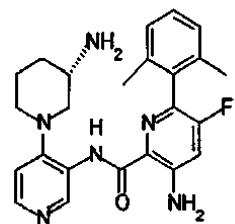
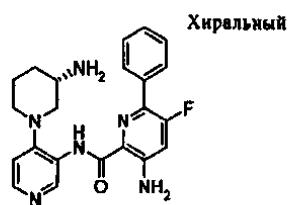


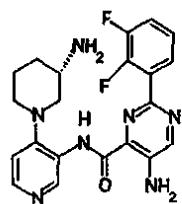
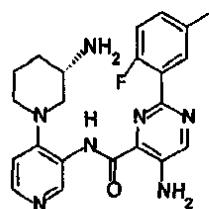
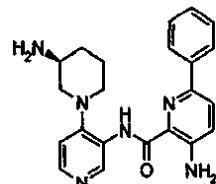
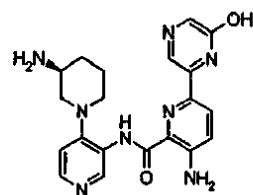
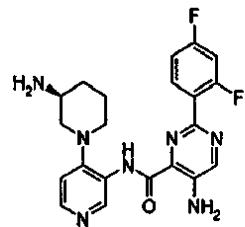
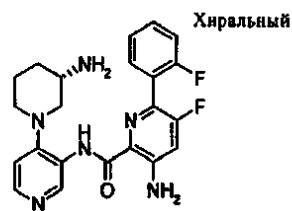


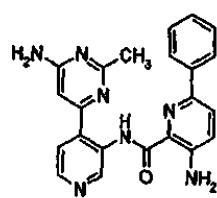
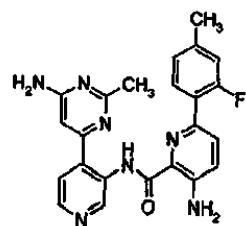
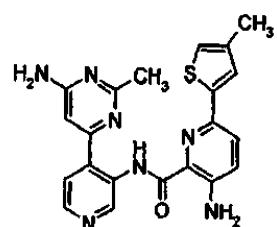
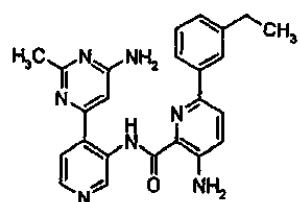
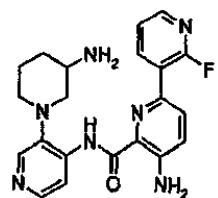
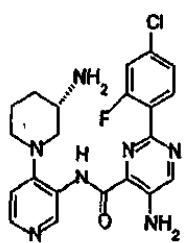


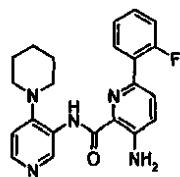
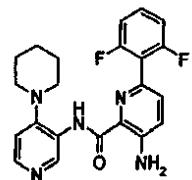
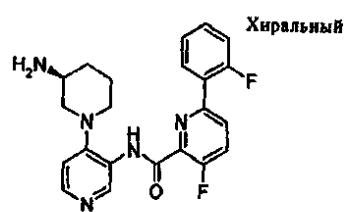
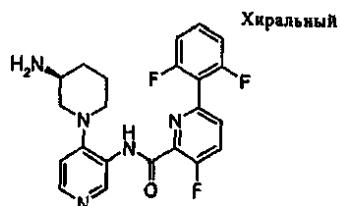
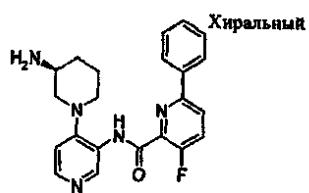


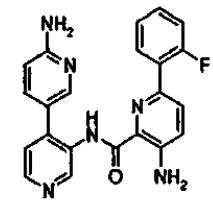
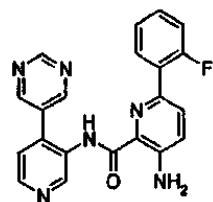
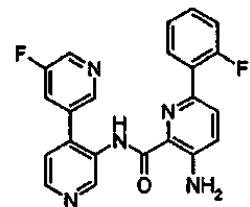
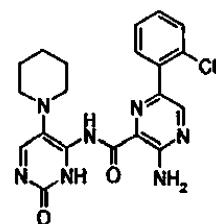
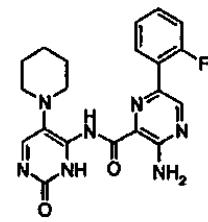
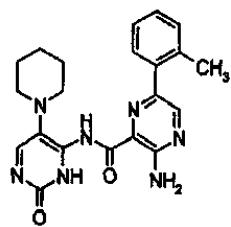


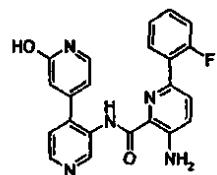
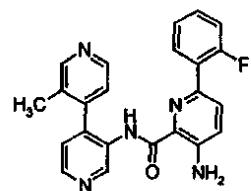
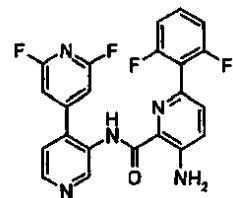
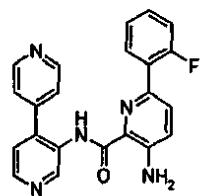
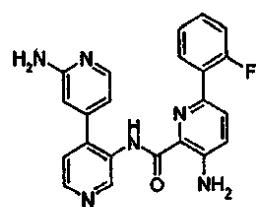


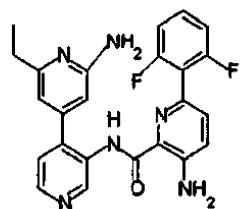
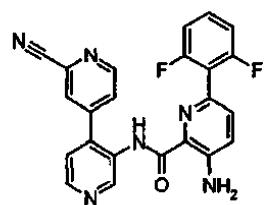
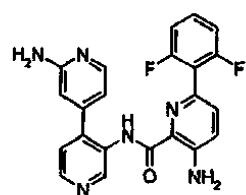
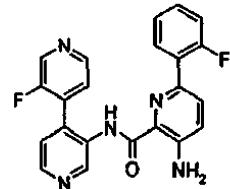
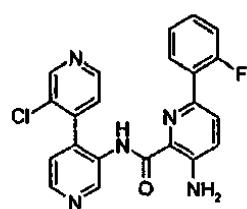


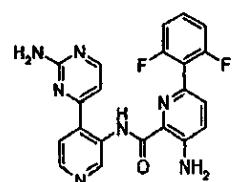
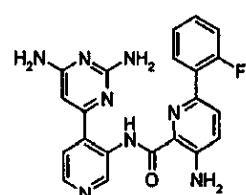
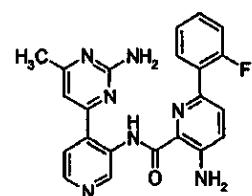
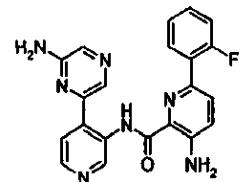
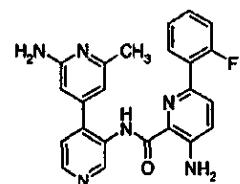
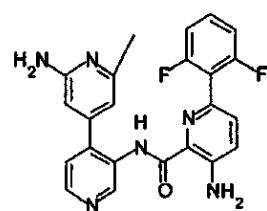


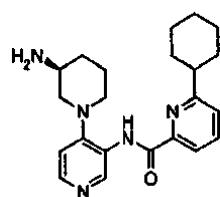
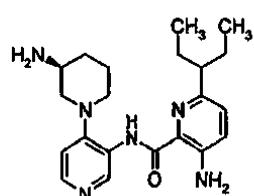
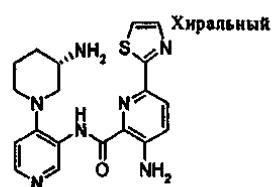
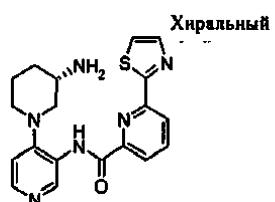
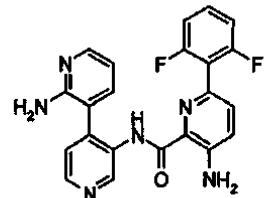
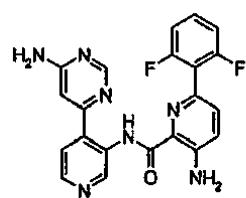


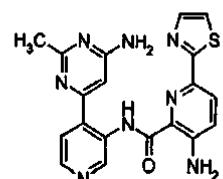
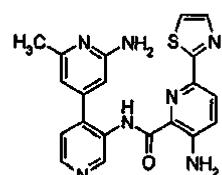
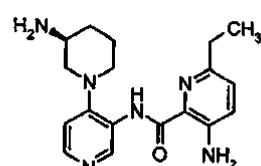
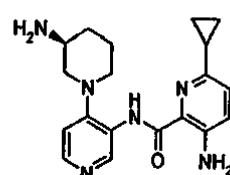
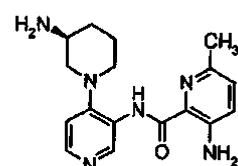
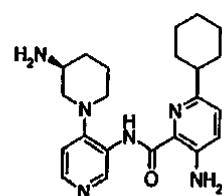


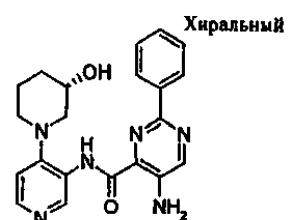
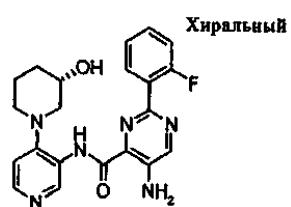
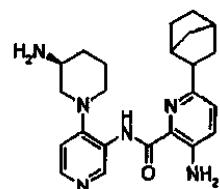
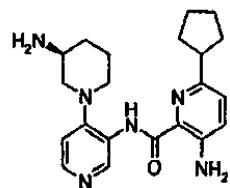


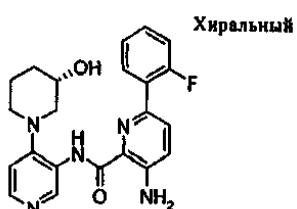
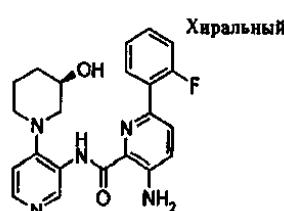
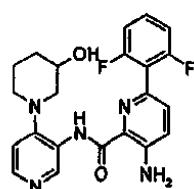
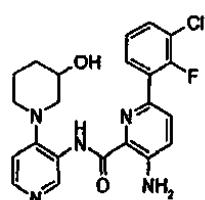
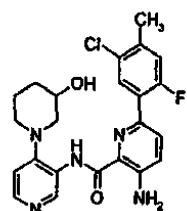
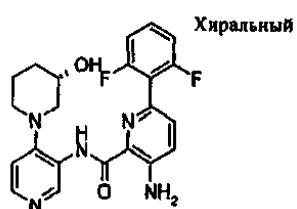


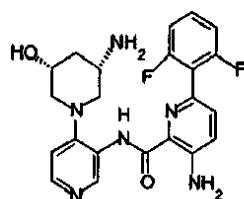
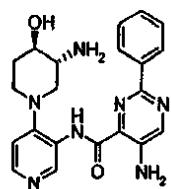
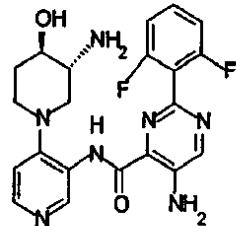


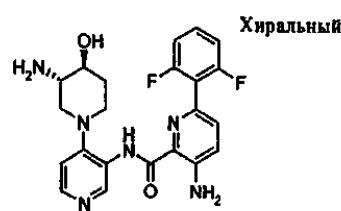
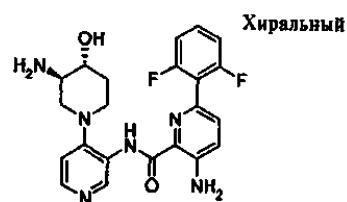
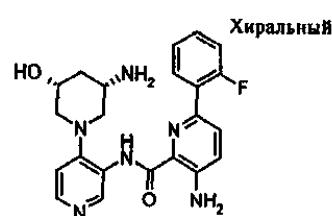
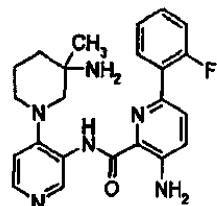
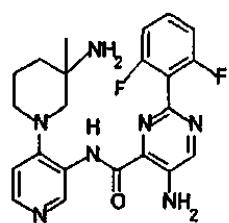


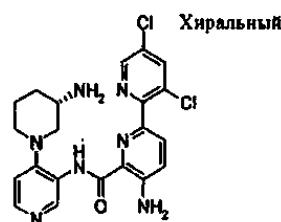
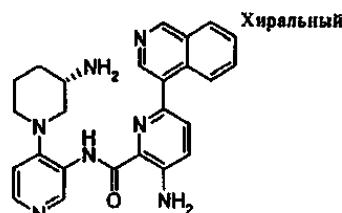
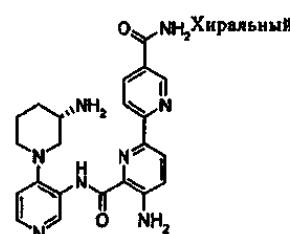
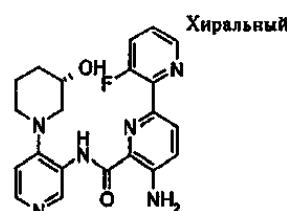
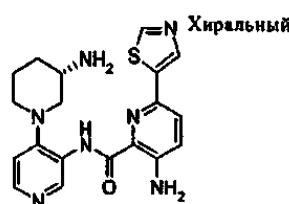


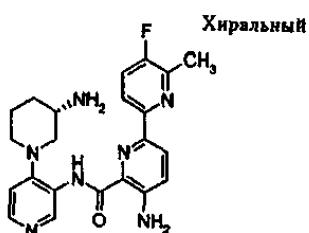
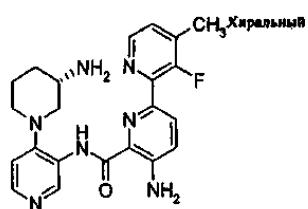
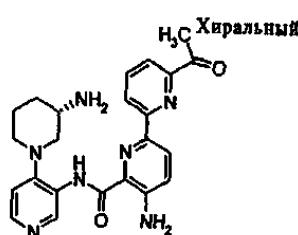
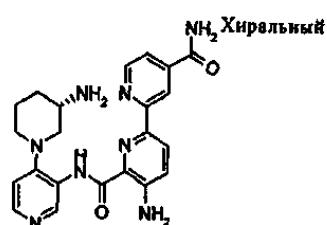
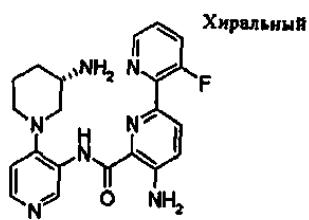
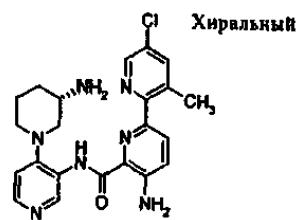


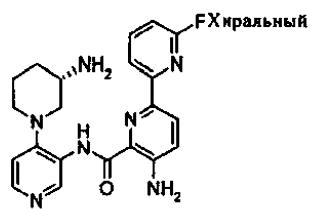
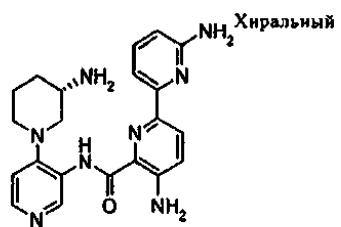
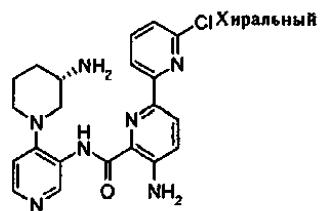
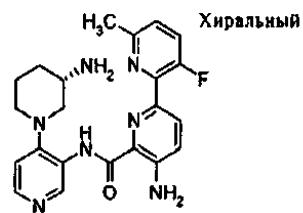


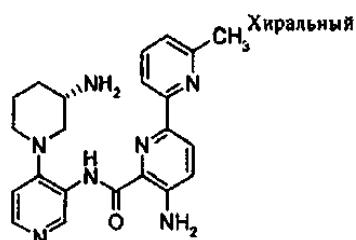
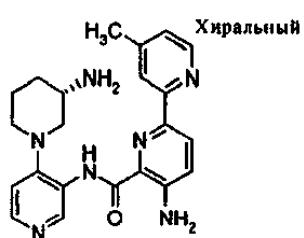
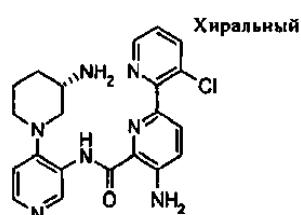
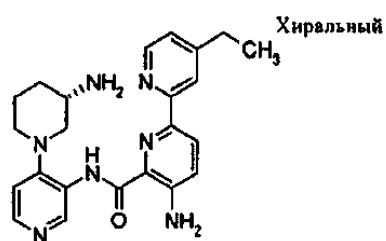
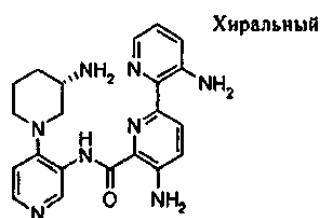


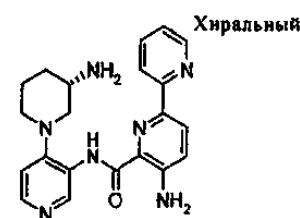
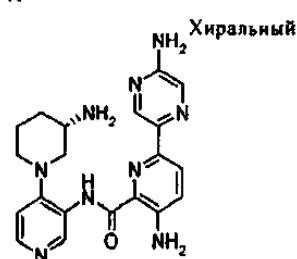
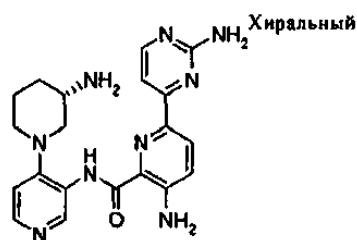


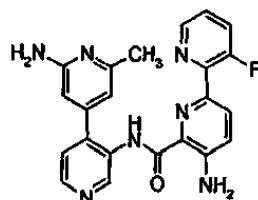
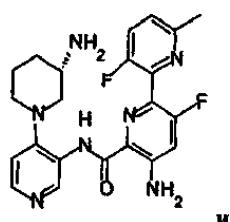
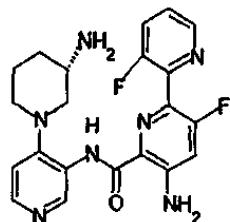
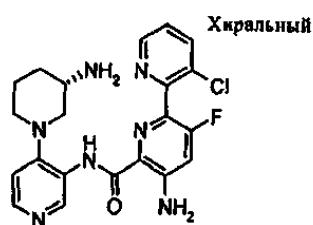
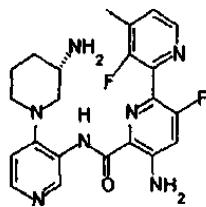




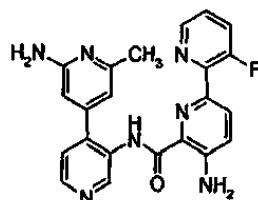








II



или его фармацевтически приемлемая соль.

