

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036672

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.07

(21) Номер заявки
201692079

(22) Дата подачи заявки
2015.04.30

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 239/22 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЕМЕТИЛАЗЫ-1

(31) 61/987,354

(32) 2014.05.01

(33) US

(43) 2017.04.28

(86) PCT/US2015/028635

(87) WO 2015/168466 2015.11.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КВОНТИСЕЛ РИСЁРЧ,
ИНК. (US)

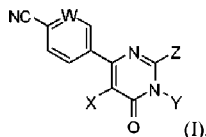
(72) Изобретатель:
Чэнь Юн К., Каноуни Тоуфайк,
Калдор Стивен В., Стаффорд

Джеффри Алан, Вил Джеймс Марвин,
Санг Лоуренс М. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-B2-7767669
US-B2-7037918
US-A1-20040242608
US-A1-20100048591
HAN, H. et al. Synergistic Re-Activation of Epigenetically Silenced Genes by Combinatorial Inhibition of DNMTs and LSD1 in Cancer Cells. PLOS ONE. 2013, Vol. 8 (9), e75136, entire document, especially p. 2, Para 2, p. 2, Para 3

(57) Изобретение в целом относится к композициям и способам лечения рака и неопластического заболевания. В настоящем изобретении представлены замещенные гетероциклические производные соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявляемые соединения и композиции применимы для ингибирования лизин-специфической деметилазы-1. Более того, заявляемые соединения и композиции применимы для лечения рака. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой



где W представляет собой C-H или C-F; X представляет собой водород, галоген, -CN, C₂алкинил, необязательно замещенный C₃циклоалкилом, C₃карбоцикллил-C₂алкинил, C₆арил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным OH или OMe, метоксигруппой, этоксигруппой, CF₃ группой, карбоксилком, карбоксамидом, амином, NMe₂, OCD₃, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OMe или -SO₂Me, или моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил, содержащий кислород или азот и необязательно замещенный оксогруппой, NMe₂, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным CF₃, метоксигруппой, этоксигруппой, трифторметилом, карбоксамидом или N-присоединенным C₄гетероцикллилом, содержащим азот или кислород; Y представляет собой водород, CD₃, C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный COOH, CO(NH₂) или OH, или C₃циклоалкил(C₁-C₃)алкил; Z выбран из N-присоединенного C₃-C₈-гетероцикллила, содержащего азот и необязательно замещенного галогеном, NHMe, NMe₂, амином, метилом, необязательно замещенным NHMe или NH₂, -N(R)-C₃гетероцикллила, содержащего азот, и -N(R)-C₄гетероцикллила(C₁-C₃)алкила, содержащего азот; и R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

B1

036672

036672 B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно заявке на настоящий патент испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/987354, поданной 1 мая 2014 г., содержание которой тем самым включено посредством отсылки во всей своей полноте.

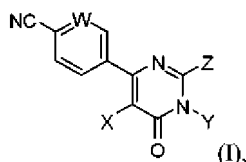
Уровень техники настоящего изобретения

В уровне техники существует потребность в эффективном лечении рака и неопластического заболевания.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем документе представлены замещенные гетероциклические производные соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявляемые соединения и композиции применимы для ингибирования лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1). Более того, заявляемые соединения и композиции применимы для лечения рака, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), нейробластома, мелко-кругло-клеточные голубые опухоли, глиобластома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легкого и/или меланома и т.п. Замещенные гетероциклические производные соединения, описываемые в настоящем документе, основываются на центральной гетероциклической кольцевой системе, такой как пиримидинон или подобное. Указанная пиримидиновая кольцевая система дополнительно замещена 4-цианофенильной группой, а также дополнительными группами, такими как арильная, гетероарильная или гетероциклическая группы.

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемым солям



где W представляет собой C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, C₂алкинил, необязательно замещенный C₃циклоалкилом, C₅карбобцикл-С₂алкинил, C₆арил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным OH или OMe, метоксигруппой, этоксигруппой, CF₃ группой, карбоксил, карбоксамидом, амином, NMe₂, OCD₃, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OMe или -SO₂Me, или моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил, содержащий кислород или азот и необязательно замещенный оксогруппой, NMe₂, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным CF₃, метоксигруппой, этокси-группой, трифторметилом, карбоксамидом или N-присоединенным C₄гетероциклилом, содержащим азот или кислород;

Y представляет собой водород, CD₃, C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный COOH, CO(NH₂) или OH, или C₃циклоалкил(C₁-C₃)алкил;

Z выбран из N-присоединенного C₃-C₈-гетероциклила, содержащего азот и необязательно замещенного галогеном, NHMe, NMe₂, амином, метилом, необязательно замещенным NHMe или NH₂, -N(R)-C₃гетероциклила, содержащего азот, и -N(R)-C₄гетероциклил(C₁-C₃)алкила, содержащего азот; и

R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для ингибирования лизин-специфической деметилазы-1 для лечения острого миелоидного лейкоза, содержащая соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте, изобретение относится к способу регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (I), а также к способу лечения острого миелоидного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, W представляет собой C-H.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, W представляет собой C-F.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой водород.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой галоген.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой C₂алкинил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой C₂алкинил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой C₅карбоцикл-С₂алкинил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой C₆арил или моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой фенил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, X представляет собой моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил выбран из пиридинила, пирозолила или индазолила.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Z представляет собой -N(H)-C₄гетероцикл(C₁-C₃)алкил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Z представляет собой -N(Me)-C₄гетероцикл(C₁-C₃)алкил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Z представляет собой -N(R)-C₄гетероцикл C₁алкил.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Z представляет собой N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикл.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикл представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный N-присоединенный гетероцикл.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикл представляет собой 6-членный N-присоединенный гетероцикл.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикл представляет собой пиперидин.

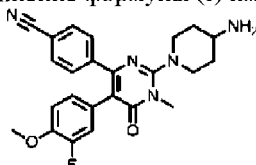
В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, пиперидин представляет собой 4-аминопиперидин.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Y представляет собой водород.

В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, Y представляет собой C₁-C₃-алкил.

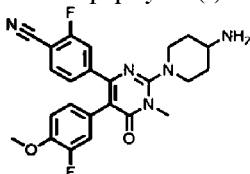
В одном варианте изобретения, в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, C₁-C₃-алкил представляет собой метильную группу.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



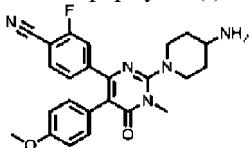
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



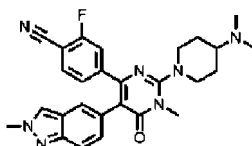
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



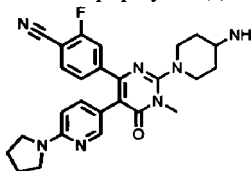
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



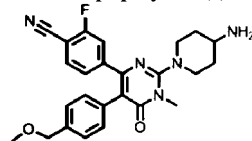
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



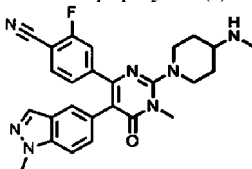
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте изобретения, соединение формулы (I) имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

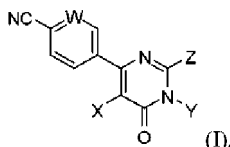
Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упоминаемые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки для конкретных целей, определяемых в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Используемые в настоящем описании и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "агент" включает в себя множество таких агентов, а ссылка на "клетку" включает в себя ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток), и их эквиваленты, известные специалистам настоящей области техники, и так далее. Предусмотрено, что при использовании в настоящем описании диапазонов для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Термин "приблизительно", если относится к числу или числовому диапазону, означает, что упомянутое число или числовой диапазон являются приблизительной величиной в пределах варьирования эксперимента (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, в некоторых случаях число или числовой диапазон будут варьировать от 1 до 15% исходного числа или числового диапазона. Термин "включающий в себя" (и связанные термины, такие как "включает в себя" или "заключает в себя" или "обладающий" или "содержащий") не предусмотрен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, вариант осуществления любой композиции вещества, композиции, способа или процесса, или т.п., как описано в настоящем изобретении, "состоит из" или "состоит в основном из" описанных признаков.

Один вариант осуществления относится к соединению, характеризующемуся структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли



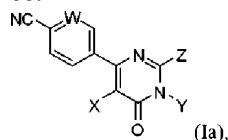
где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклический алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил;

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила, карбоциклила, C-присоединенного гетероциклила, N-присоединенного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилалкенила, -O-гетероциклила, -N(R)-гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(R)-гетероциклилалкила, -N(R)(C₁-C₄-алкилен)-NR₁₂, -O(C₁-C₄-алкилен)-NR₂, и R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению, характеризующемуся структурой формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли



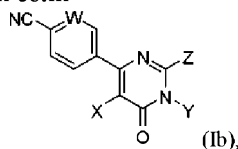
где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклилалкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил; и

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из N-присоединенного гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(H)-гетероциклила, -N(Me)-гетероциклила, -N(H)-гетероциклилалкила или -N(Me)-гетероциклилалкила.

Один вариант осуществления относится к соединению, характеризующемуся структурой формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли



где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклилалкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил; и

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из N-гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(H)-гетероциклилалкила или -N(Me)-гетероциклилалкила.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (I). Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (Ia). Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (Ib).

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли.

Определения

Как используется в настоящем описании и приложенной формуле изобретения, если не отмечено иное, следующие термины обладают значениями, представленными ниже.

"Амино" относится к $-NH_2$ радикалу.

"Циано" относится к $-CN$ радикалу.

"Нитро" относится к $-NO_2$ радикалу.

"Окса" относится к $-O-$ радикалу.

"Оксо" относится к $=O$ радикалу.

"Тиоксо" относится к $=S$ радикалу.

"Имино" относится к $=N-H$ радикалу.

"Оксимо" относится к $=N-OH$ радикалу.

"Гидразино" относится к $=N-NH_2$ радикалу.

"Алкил" относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{15} -алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{13} -алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5 - C_{15} -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 -алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остатку молекулы простой связью. Если конкретно в описании не отмечено иное, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше.

"Алкенил" относится к группе радикала с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остатку молекулы простой связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если конкретно в описании не отмечено иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

торметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом).

"Алкинил" относится к группе радикала с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остатку молекулы простой связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил и т.п. Если конкретно в описании не отмечено иное, алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом).

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой радикала, состоящей только из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остатку молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остатку молекулы и к радикальной группе проходят через один углерод в алкиленовой цепи или через любые два углерода в цепи. Согласно определенным вариантам осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 -алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 -алкилен). Если конкретно в описании не отмечено иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом).

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой радикала, состоящей только из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остатку молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. Согласно определенным вариантам осуществ-

ствления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C₂-C₈-алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅-алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C₂-C₄-алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C₂-C₃-алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит два атома углерода (например, C₂алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈-алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅-алкинилен). Если конкретно в описании не отмечено иное, алкиниленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, -OR^a, SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе полностью ненасыщенное, т.е. оно содержит циклическую делокализованную (4n+2)π-электронную систему согласно теории Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает в себя без ограничения такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если конкретно в описании не отмечено иное, подразумевается, что термин "арил" или префикс "ар-" (так как в "аралкиле") включает в себя арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклала, необязательно замещенного карбоциклалалкила, необязательно замещенного гетероциклала, необязательно замещенного гетероциклалалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклалалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Аралкил" относится к радикалу формулы -R^c-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы -R^d-арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" относится к радикалу формулы -R^e-арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как опи-

сано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Аралкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

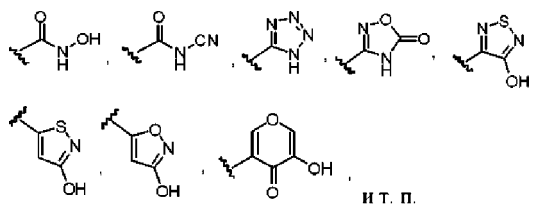
"Карбоцикллил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который включает в себя конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления карбоцикллил содержит от трех до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления карбоцикллил включает в себя от пяти до семи атомов углерода. Карбоцикллил присоединен к остатку молекулы при помощи простой связи. Карбоцикллил является насыщенным (т.е. содержащим только простые С-С связи) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или несколько двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклический радикал также называется "циклоалкил". Примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоцикллил также называется "циклоалкенил". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают в себя, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклические радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанол), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанол и т.п. Если в описании конкретно не отмечено иное, подразумевается, что термин "карбоцикллил" включает в себя карбоциклические радикалы, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклдила, необязательно замещенного карбоцикллилалкила, необязательно замещенного гетероциклдила, необязательно замещенного гетероцикллилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не отмечено иное.

"Карбоцикллилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоцикллил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал необязательно замещены, как определено выше.

"Карбоцикллилалкинил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоцикллил, где R^c представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Алкиниленовая цепь и карбоциклический радикал необязательно замещены, как определено выше.

"Карбоцикллилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -карбоцикллил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал необязательно замещены, как определено выше.

Используемое в настоящем описании "биоизостерное соединение карбоновой кислоты" относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет подобные физические, биологические и/или химические свойства, что и фрагмент карбоновой кислоты. Примеры биоизостерных соединений карбоновой кислоты включают в себя без ограничения



"Гало" или "галоген" относится к бромистым, хлористым, фтористым или йодистым заместителям.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими фтористыми радикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероцикл" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который включает в себя от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если конкретно в описании не отмечено иное, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает в себя конденсированные кольцевые системы и кольцевые системы с мостиковыми связями. Гетероатомы в гетероциклическом радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероцикл присоединен к остатку молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизондолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, триазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если конкретно в описании не отмечено иное, подразумевается, что термин "гетероцикл" включает в себя гетероциклические радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей являются незамещенными, если не указано иное.

"N-гетероцикл" или "N-присоединенный гетероцикл" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероциклического радикала к остатку молекулы проходит через атом азота в гетероциклическом радикале. N-гетероциклический радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких N-гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

"C-гетероцикл" или "C-присоединенный гетероцикл" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, и где точка присоединения гетероциклического радикала к остатку молекулы проходит через атом углерода в гетероциклическом радикале. C-гетероциклический радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких C-гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения 2-

морфолинил, 2-или 3- или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т.п.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу рядом с атомом азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероциклилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу рядом с атомом азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который включает в себя от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в настоящем описании гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему согласно теории Хюккеля. Гетероарил включает в себя конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, являются необязательно кватернизированными. Гетероарил присоединен к остатку молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероариллов включают в себя без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазол, бензиндол, 1,3-бензодиоксол, бензофуранил, бензоксазол, бензо[d]тиазол, бензотиадиазол, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазол, бензодиоксол, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазол, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазол, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]-тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фура[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазол, имидазол, индазол, индолил, индазол, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазол, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинон, оксадиазол, 2-оксазепинил, оксазол, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразол, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиनाзолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если конкретно в описании не отмечено иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает в себя гетероарильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (не-

обязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не отмечено иное.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остатку молекулы проходит через атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

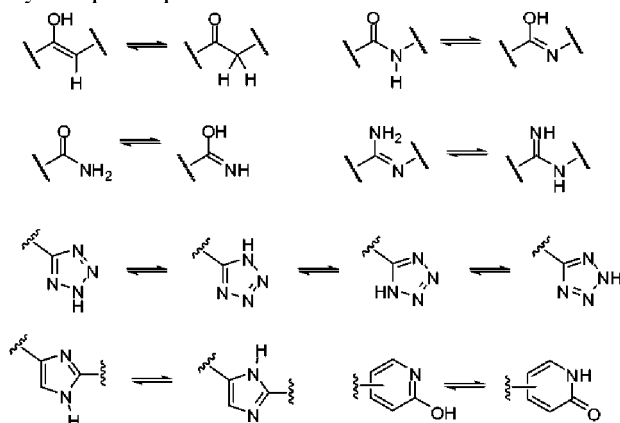
"C-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остатку молекулы проходит через атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу рядом с атомом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу рядом с атомом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

Раскрытые в настоящем описании соединения согласно некоторым вариантам осуществления содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, приводят к энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Если не отмечено иное, подразумевалось, что все стереоизомерные формы раскрытых в настоящем описании соединений предусмотрены в настоящем раскрытии. Если описанные в настоящем изобретении соединения содержат алкеновые двойные связи и если не предусмотрено иное, подразумевалось, что настоящее раскрытие включает в себя как E, так и Z геометрические изомеры (например, цис или транс). Аналогичным образом также предусмотрено, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" относится к E или Z геометрическим изомерам (например, цис или транс) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, например орто-, мета- и параизомеры вокруг бензольного кольца.

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Представленные в настоящем изобретении соединения согласно определенным вариантам осуществления существуют в виде таутомеров. В случаях, если таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и значение pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают в себя



"Фармацевтически приемлемая соль" включает в себя как кислотно-аддитивные, так и основано-аддитивные соли. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем изобретении замещенных гетероциклических производных соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями описанных в настоящем изобретении соединений являются фармацевтически приемлемые ки-

слотно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

"Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.п., и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, приводимые в качестве примера соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также рассматривали соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Кислотно-аддитивные соли основных соединений согласно некоторым вариантам осуществления получали приведением в контакт свободных основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли согласно способам и методикам, с которыми знаком специалист настоящей области техники.

"Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль" относится к таким солям, которые поддерживают биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получали путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли согласно некоторым вариантам осуществления образованы с металлами и аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. См. Berge et al., *supra*.

Используемые в настоящем описании термины "лечение" или "обработка" или "временное облегчение" или "улучшение" использовали взаимозаменяемо. Эти термины относятся к методике получения благотворных или требуемых результатов, включая в себя без ограничения терапевтическую полезность и/или профилактическую полезность. Под "терапевтической полезностью" подразумевается устранение или облегчение лежащего в основе нарушения, которое лечили. Также терапевтическая полезность была достигнута при помощи устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с лежащим в основе нарушением, например, улучшение наблюдали у пациента, несмотря на то, что пациент все еще страдал от лежащего в основе нарушения. В целях профилактической полезности композиции согласно некоторым вариантам осуществления вводили пациенту при риске развития конкретного заболевания, или пациенту, который сообщал об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже в том случае, если диагноз этого заболевания не был установлен.

Под "пролекарством" подразумевается обозначение соединения, которое согласно некоторым вариантам осуществления было превращено при физиологических условиях или путем сольволиза в описанное в настоящем изобретении биологически активное соединение. Таким образом, термин "пролекарство" относится к прекурзору биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство при введении субъекту типично является неактивным, но *in vivo* превращается в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственная форма соединения часто дает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или отсроченном высвобождении в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

Обсуждение пролекарств обеспечено у Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и у Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American

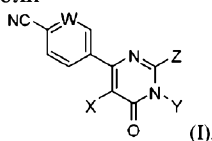
Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Также подразумевается, что термин "пролекарство" включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано в настоящем изобретении, получали путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации были расщеплены, или путем рутинных манипуляций, или *in vivo*, до исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, где гидроксильная, амино или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают в себя без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминовых функциональных групп в активных соединениях, и т.п.

Замещенные гетероциклические производные соединения.

В настоящем изобретении описаны замещенные гетероциклические производные соединения, которые представляют собой ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1. Эти соединения и композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения рака и неопластического заболевания.

Один вариант осуществления относится к соединению, характеризующемуся структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли



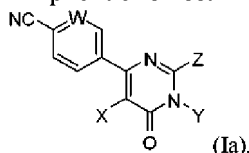
где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклизалкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил;

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила, карбоциклила, C-присоединенного гетероциклила, N-присоединенного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилалкенила, -O-гетероциклила, -N(R)-гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(R)-гетероциклилалкила, -N(R)(C₁-C₄-алкилен)-NR₂, -O(C₁-C₄-алкилен)-NR₂, и R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), характеризующемуся структурой формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли



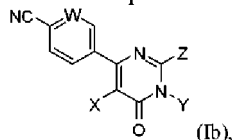
где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклилалкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил; и

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из N-присоединенного гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(H)-гетероциклила, -N(Me)-гетероциклила, -N(H)-гетероциклилалкила или -N(Me)-гетероциклилалкила.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (Ia), характеризующемуся структурой формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли



где W представляет собой N, C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклилалкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

Y представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил; и

Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из N-гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(H)-гетероциклилалкила или -N(Me)-гетероциклилалкила.

приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный $-N(\text{Me})$ -гетероциклилалкил, гетероциклилалкильная группа характеризуется формулой $-R^c$ -гетероциклил и R^c представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_3 алкиленовую цепь. Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный $-N(\text{Me})$ -гетероциклилалкил, гетероциклилалкильная группа характеризуется формулой $-R^c$ -гетероциклил и R^c представляет собой необязательно замещенную C_1 алкиленовую цепь.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный $-N(\text{Me})$ -гетероциклилалкил, гетероциклилалкильная группа характеризуется формулой $-R^c$ -гетероциклил и гетероциклил представляет собой необязательно замещенный азотсодержащий 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил.

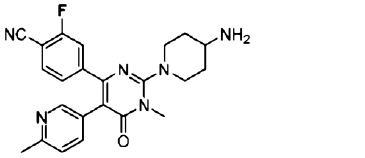
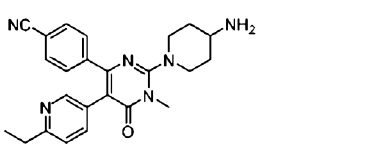
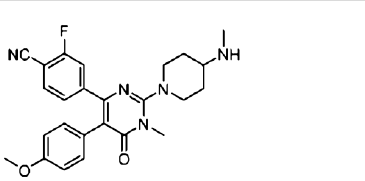
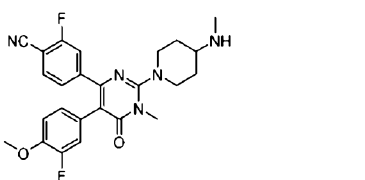
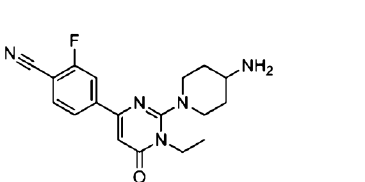
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный N-гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный N-гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой 6-членный N-гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный пиперидин. Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой необязательно замещенный 4-аминопиперидин.

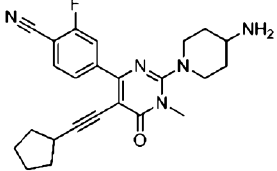
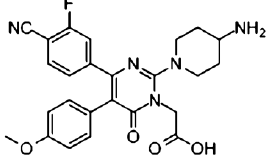
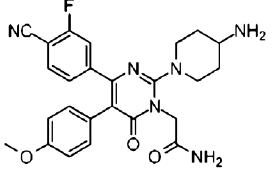
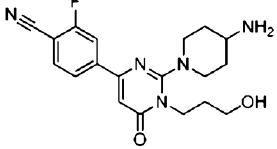
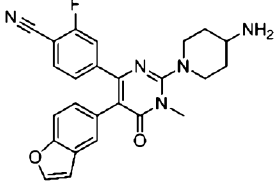
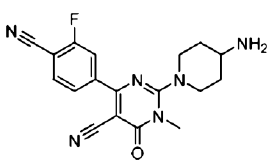
Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное гетероциклическое производное соединения, описанное в формуле (I), (Ia) или (Ib), характеризуется структурой, представленной в табл. 1.

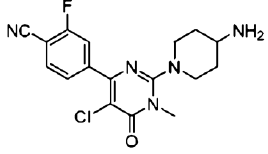
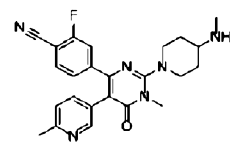
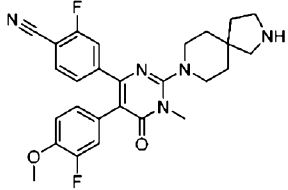
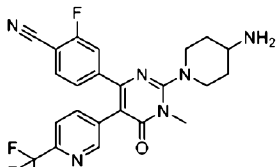
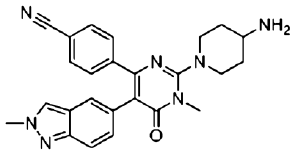
Таблица 1

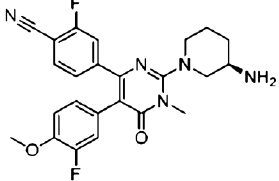
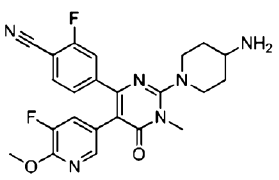
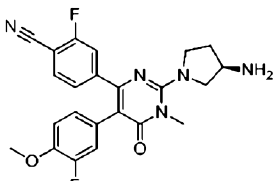
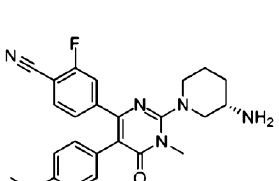
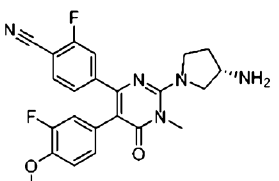
Пример химического синтеза	Структура	Название
1		4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-пара-толил-1,6-дигидропиримидин-4-ил)бензонитрил
2		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил

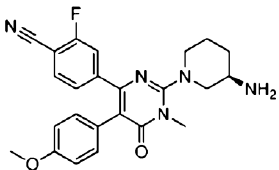
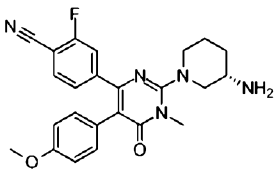
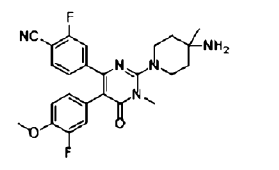
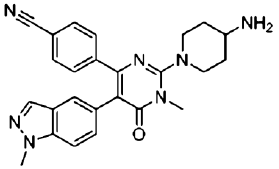
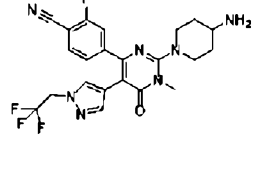
3		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
4		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
5		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
6		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
7		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
8		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

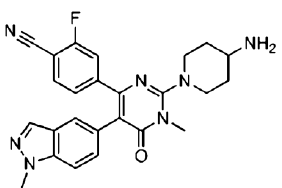
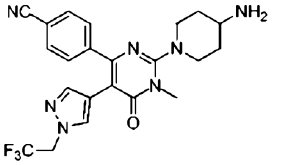
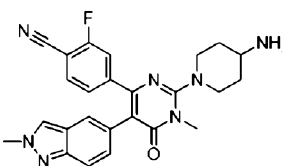
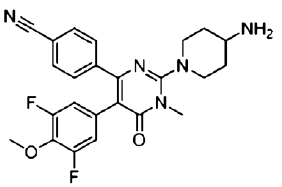
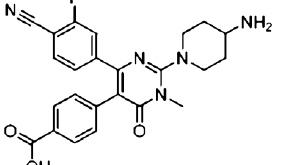
9		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
10		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этилпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
11		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
12		2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
13		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

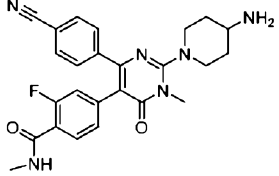
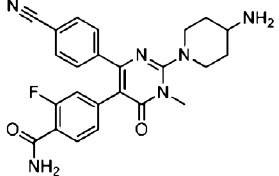
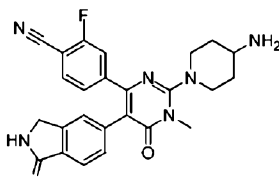
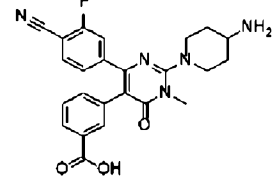
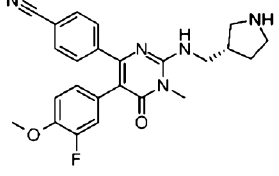
14		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопентилэтинил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
15		[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-уксусная кислота
16		2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-ацетамид
17		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
18		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензофуран-5-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
19		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил

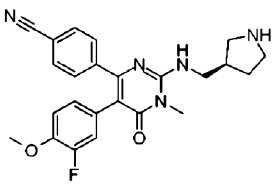
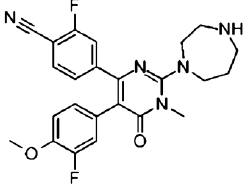
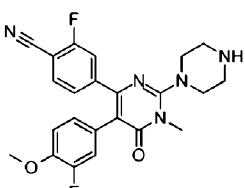
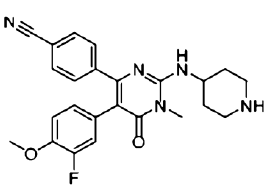
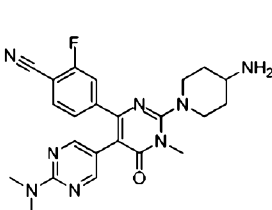
20		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
21		2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
22		4-[2-(2,8-дизаспиро[4.5]дец-8-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
23		4-(2-(4-аминопиперидил)-1-метил-6-оксо-5-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]гидропиримидин-4-ил)-2-фторбензолкарбонитрил
24		4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил

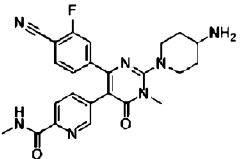
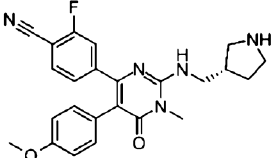
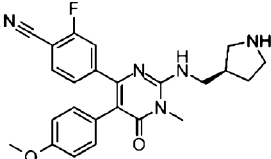
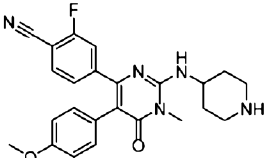
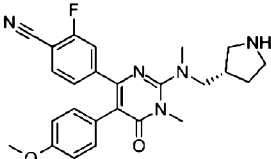
25		4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил
26		4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(5-фтор-6-метокси(3-5,6-дигидропиридил))-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил
27		4-[2-((3R)-3-аминопирролидинил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил
28		4-[2-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
29		4-[2-((3S)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

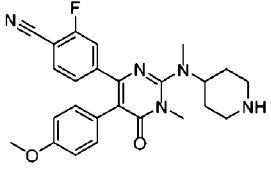
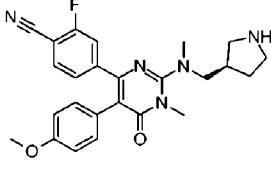
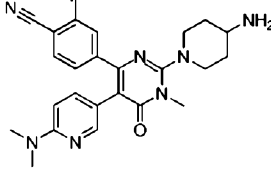
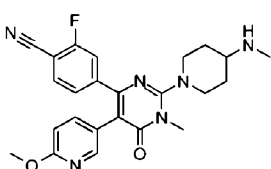
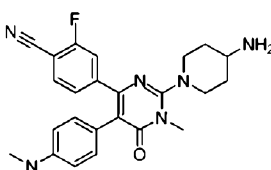
30		4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил
31		4-[2-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
32		4-[2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
33		4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(1-метил(1H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил
34		4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-2-фторбензонитрил

35		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
36		4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил
37		4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил
38		4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил
39		4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-циано-3-фторфенил)-3-метил-4-оксо-3-гидропиримидин-5-ил]бензойная кислота

40		{4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторфенил}-N-метилкарбоксамид
41		4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторбензамид
42		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-изондоло-5-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
43		3-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]-бензойная кислота
44		4-{5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил

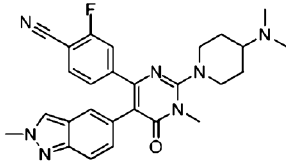
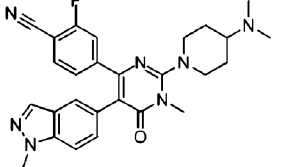
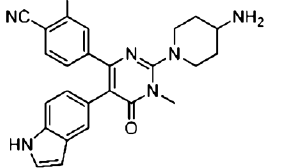
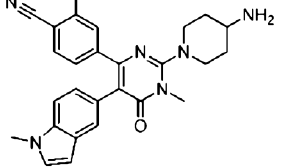
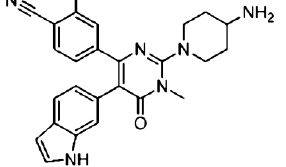
45		4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
46		4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
47		2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-пиперазин-1-ил-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
48		4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
49		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-2'-диметиламино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиримидинил-4-ил]-2-фторбензонитрил

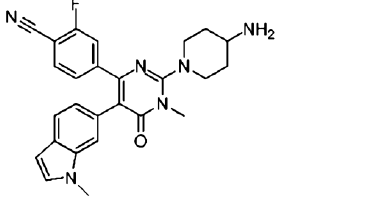
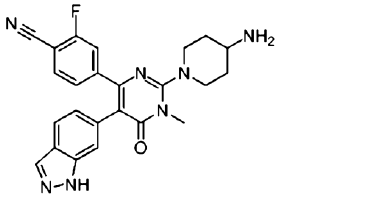
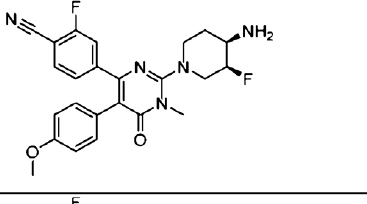
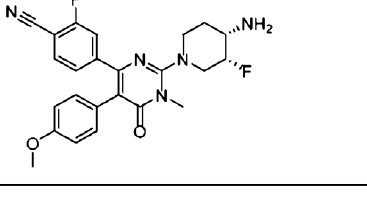
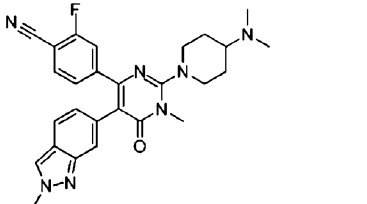
50		5-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]-пиридин-2-карбоновой кислоты метиламид
51		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
52		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
53		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
54		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метил-(3S)-пирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил

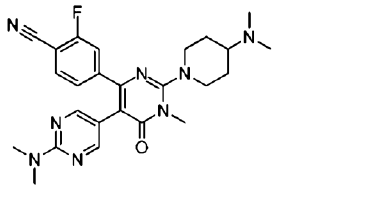
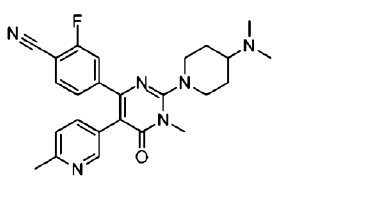
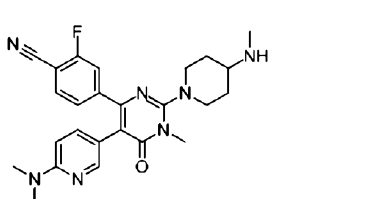
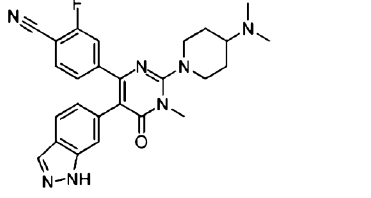
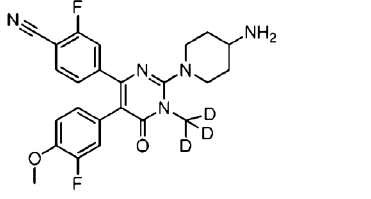
55		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпиперидин-4-ил-амино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
56		2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
57		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-диметиламинопиримидин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
58		2-фтор-4-[5-(6-метоксипиримидин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил
59		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-диметиламинофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

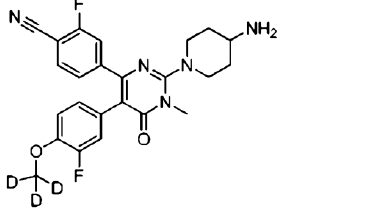
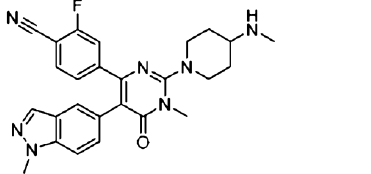
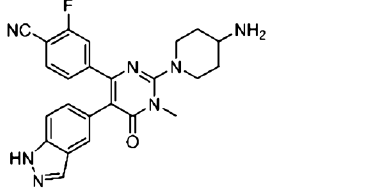
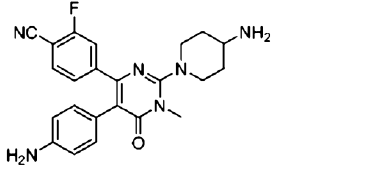
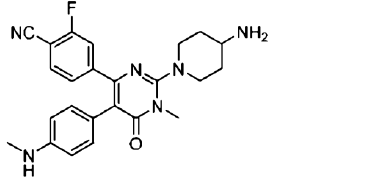
60		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
61		4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
62		4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
63		4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
64		4-[2-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
65		2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-

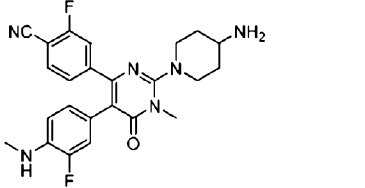
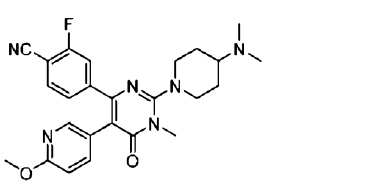
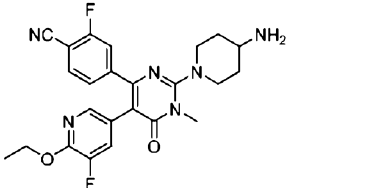
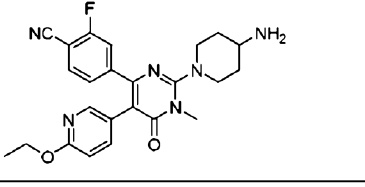
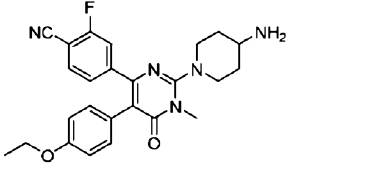
		дигидропиримидин-4-ил]- бензонитрил
66		4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-1- метил-5-(2-метил-2H-индазол- 5-ил)-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
67		4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6- диметиламинопиридин-3-ил)- 1-метил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-4-ил]- бензонитрил
68		4-[2-(4-аминопиперидин-1- ил)-1-метил-5-(6-морфолин-4- ил-пиридин-3-ил)-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
69		4-[2-(3-аминометилазетидин- 1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
70		2-фтор-4-[5-(4- метоксифенил)-1-метил-2-(3- метиламинометилазетидин-1- ил)-6-оксо-1,6- дигидропиримидин-4-ил]- бензонитрил

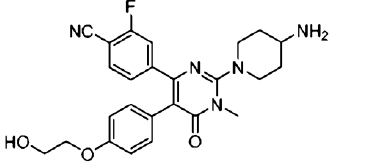
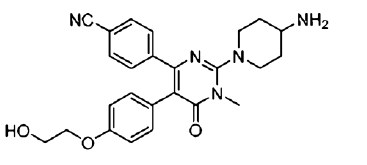
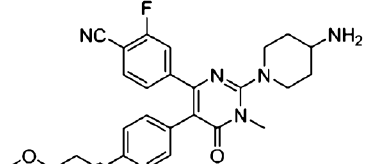
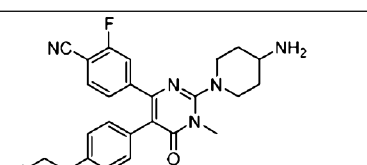
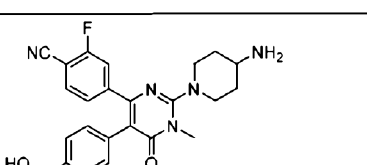
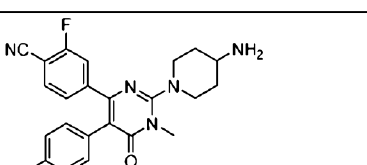
71		4-[2-(4- диметиламинопиперидин-1- ил)-1-метил-5-(2-метил-2Н- индазол-5-ил)-6-оксо-1,6- дигидропириимидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
72		4-[2-(4- диметиламинопиперидин-1- ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н- индазол-5-ил)-6-оксо-1,6- дигидропириимидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
73		4-[2-(4-аминопиперидин-1- ил)-5-(1Н-индол-5-ил)-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропириимидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
74		4-[2-(4-аминопиперидин-1- ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н- индол-5-ил)-6-оксо-1,6- дигидропириимидин-4-ил]-2- фторбензонитрил
75		4-[2-(4-аминопиперидин-1- ил)-5-(1Н-индол-6-ил)-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропириимидин-4-ил]-2- фторбензонитрил

76		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1H-индол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
77		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1H-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
78		4-[2-((4R,3S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
79		4-[2-((4S,3R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
80		4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

81		4-[2'-диметиламино-2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиридинил-4-ил]-2-фторбензонитрил
82		4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-4-ил]-2-фторбензонитрил
83		4-[5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-4-ил]-2-фторбензонитрил
84		4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-5-(2H-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-4-ил]-2-фторбензонитрил
85		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-дейтерированный метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-4-ил]-2-фторбензонитрил

86		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-дейтерированный метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
87		2-фтор-4-[1-метил-2-[4-(метиламино)пиперидин-1-ил]-5-(1-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил
88		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1H-индазол-5-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
89		4-[5-(4-аминофенил)-2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
90		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-[4-(метиламино)фенил]-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

91		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[3-фтор-4-(метиламино)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
92		4-[2-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
93		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этокси-5-фторпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
94		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
95		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-этоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

96		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
97		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил
98		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
99		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
100		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
101		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

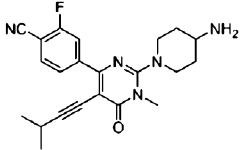
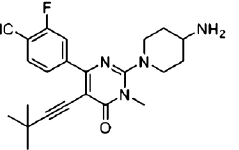
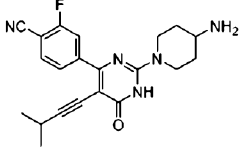
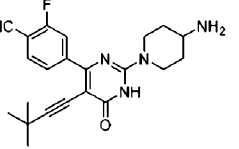
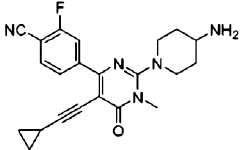
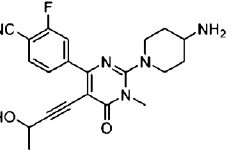
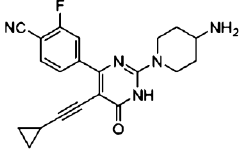
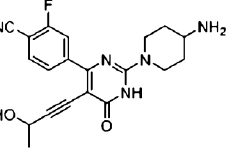
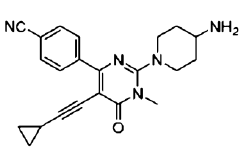
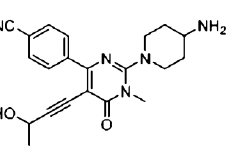
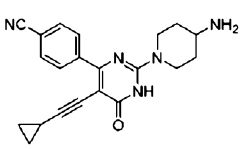
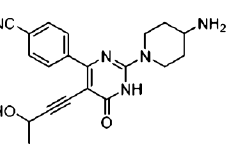
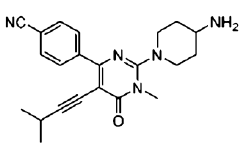
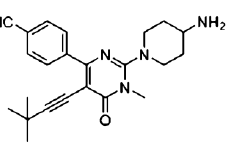
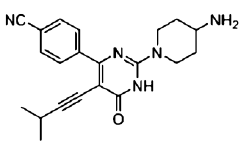
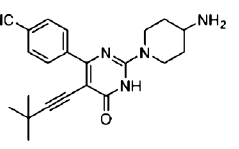
102		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
103		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
104		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,4-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
105		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(4-метилсульфонилфенил)-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
106		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-хлорфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
107		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(метоксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

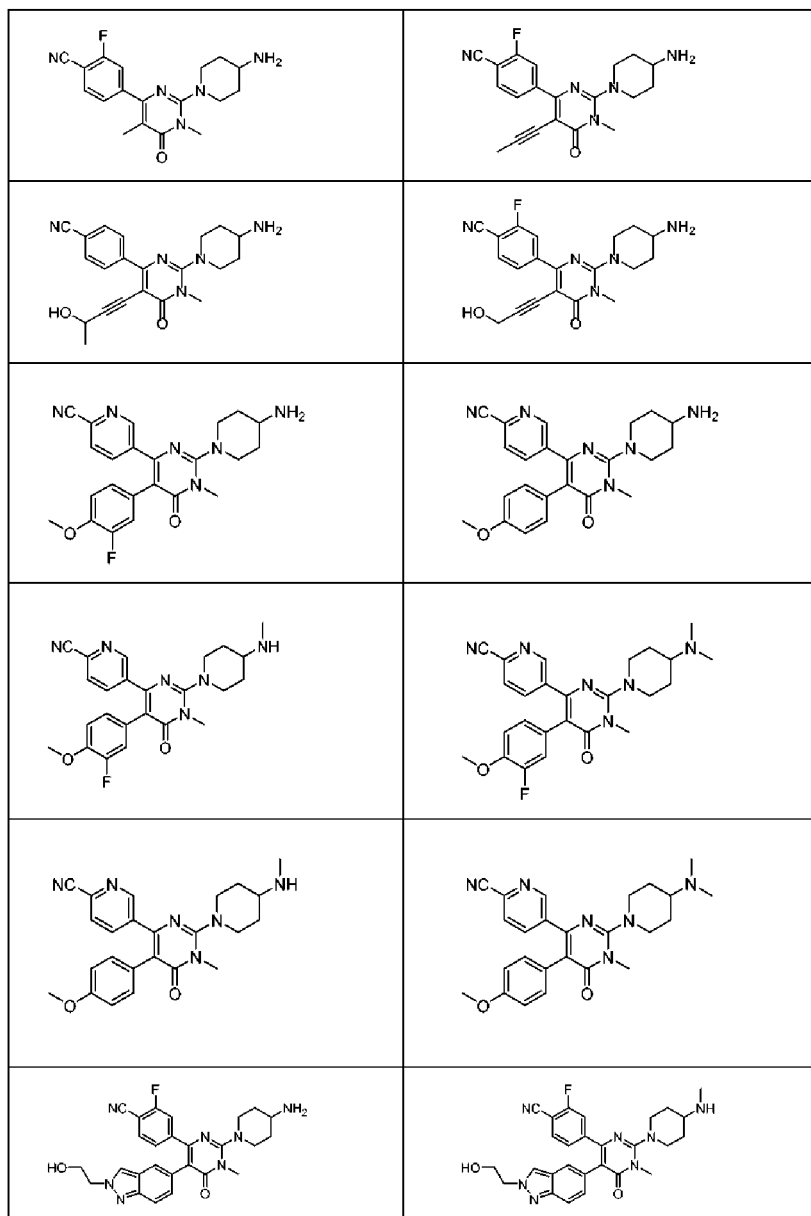
108		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
109		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
110		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил
111		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-3Н-пиримидин-4-он
112		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-гидроксифенил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3Н-пиримидин-4-он
113		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-фторфенил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3Н-пиримидин-4-он

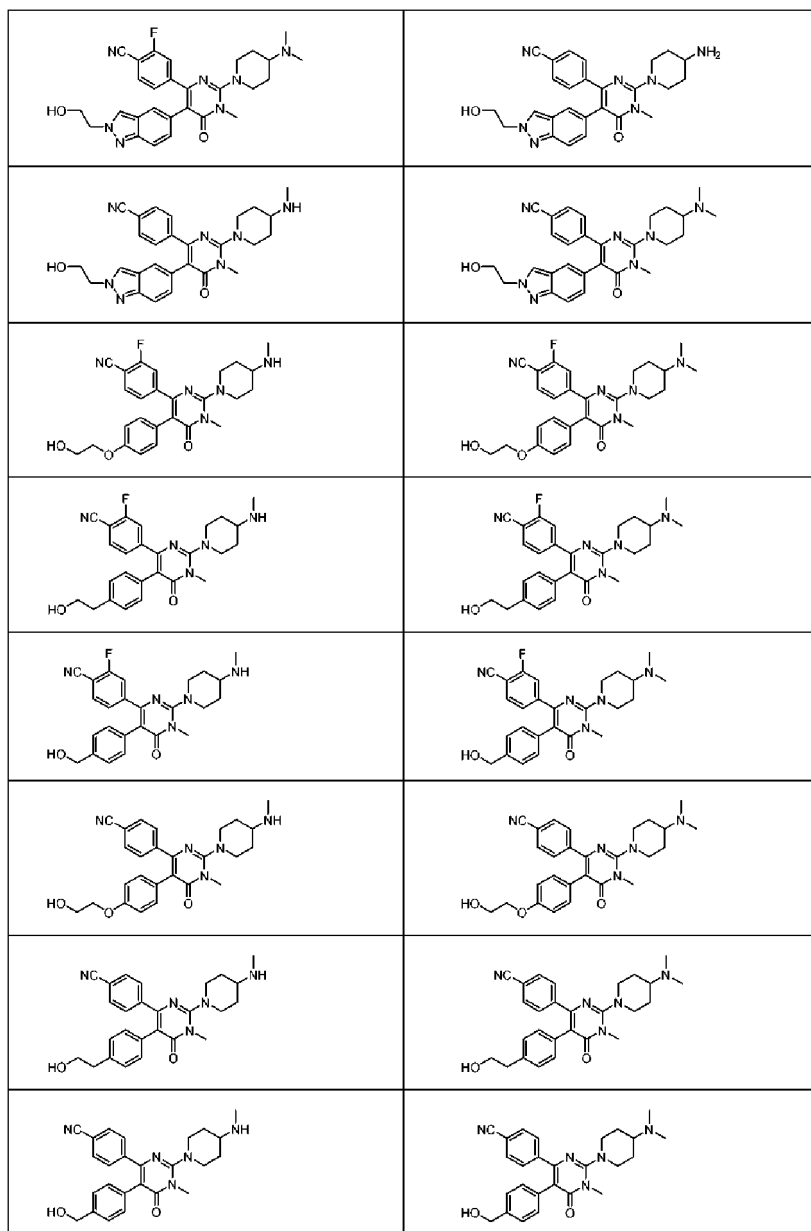
114		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-6-фенил-3H-пиримидин-4-он
115		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-6-пиридин-4-ил-3H-пиримидин-4-он
116		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-6-пиридин-4-ил-3H-пиримидин-4-он
117		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-3-метил-5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-3H-пиримидин-4-он
118		3-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил
119		2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил
120		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбонитрил
121		2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил
122		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

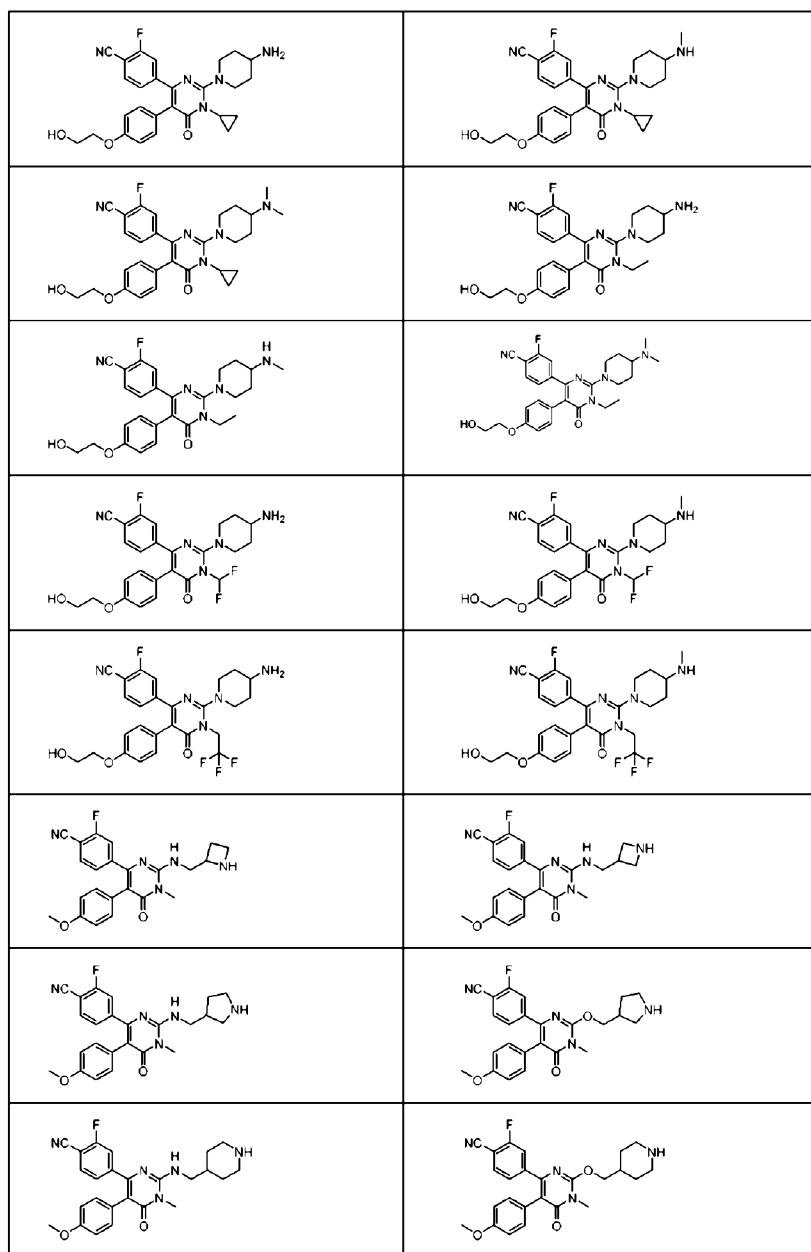
Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное гетероциклическое производное соединения, описанное в настоящем изобретении, характеризуется структурой, представленной в табл. 2.

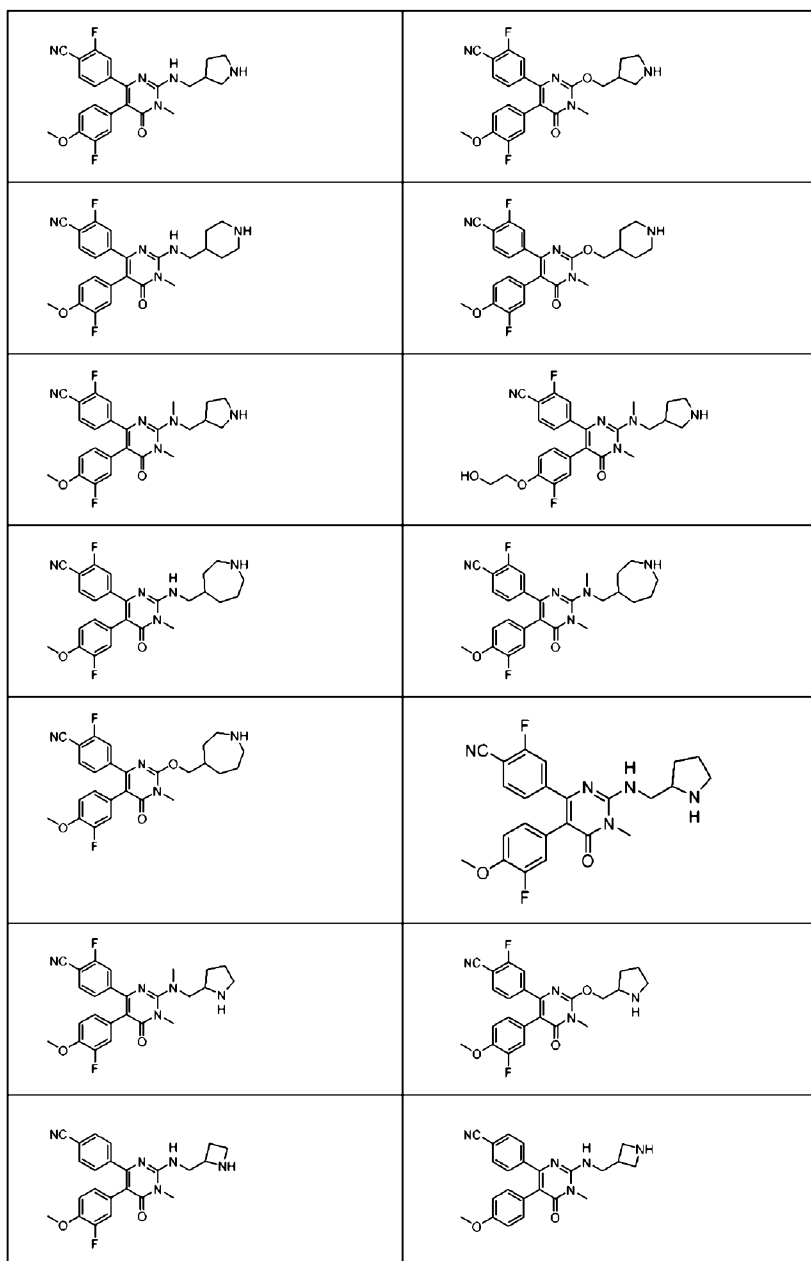
Таблица 2

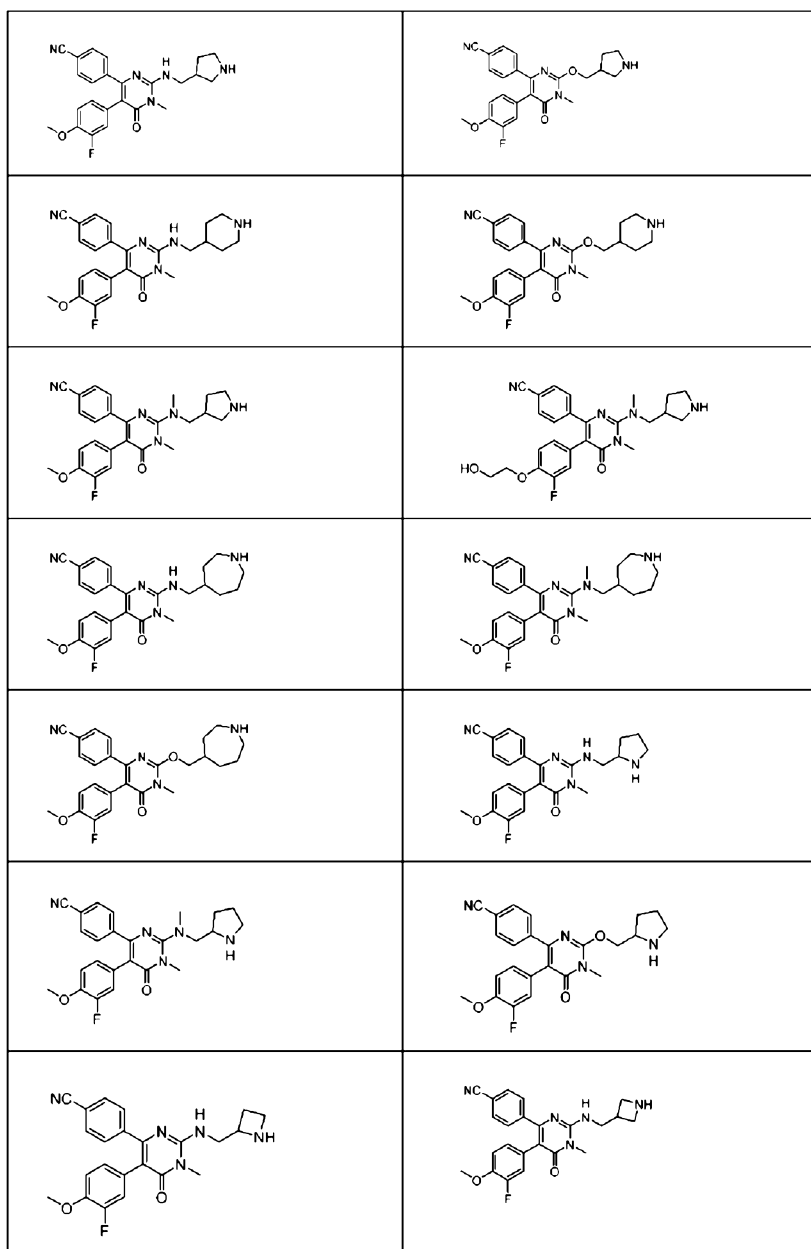


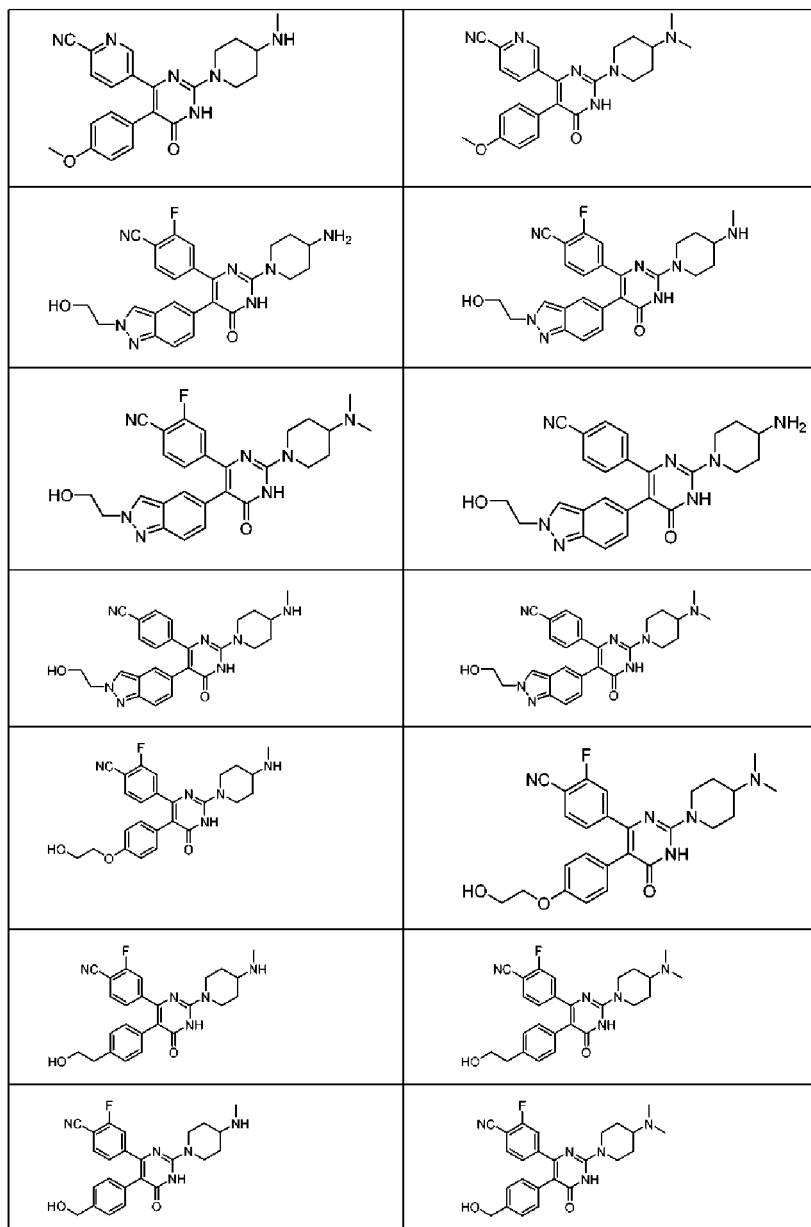


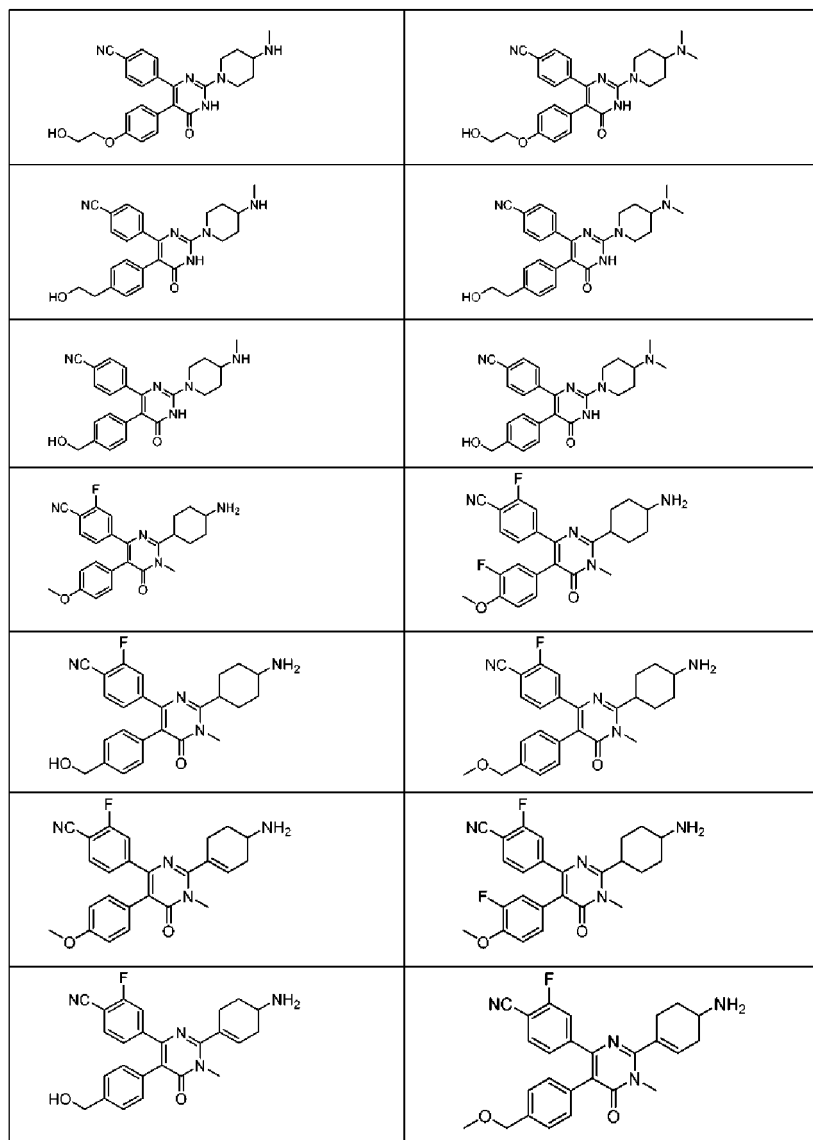


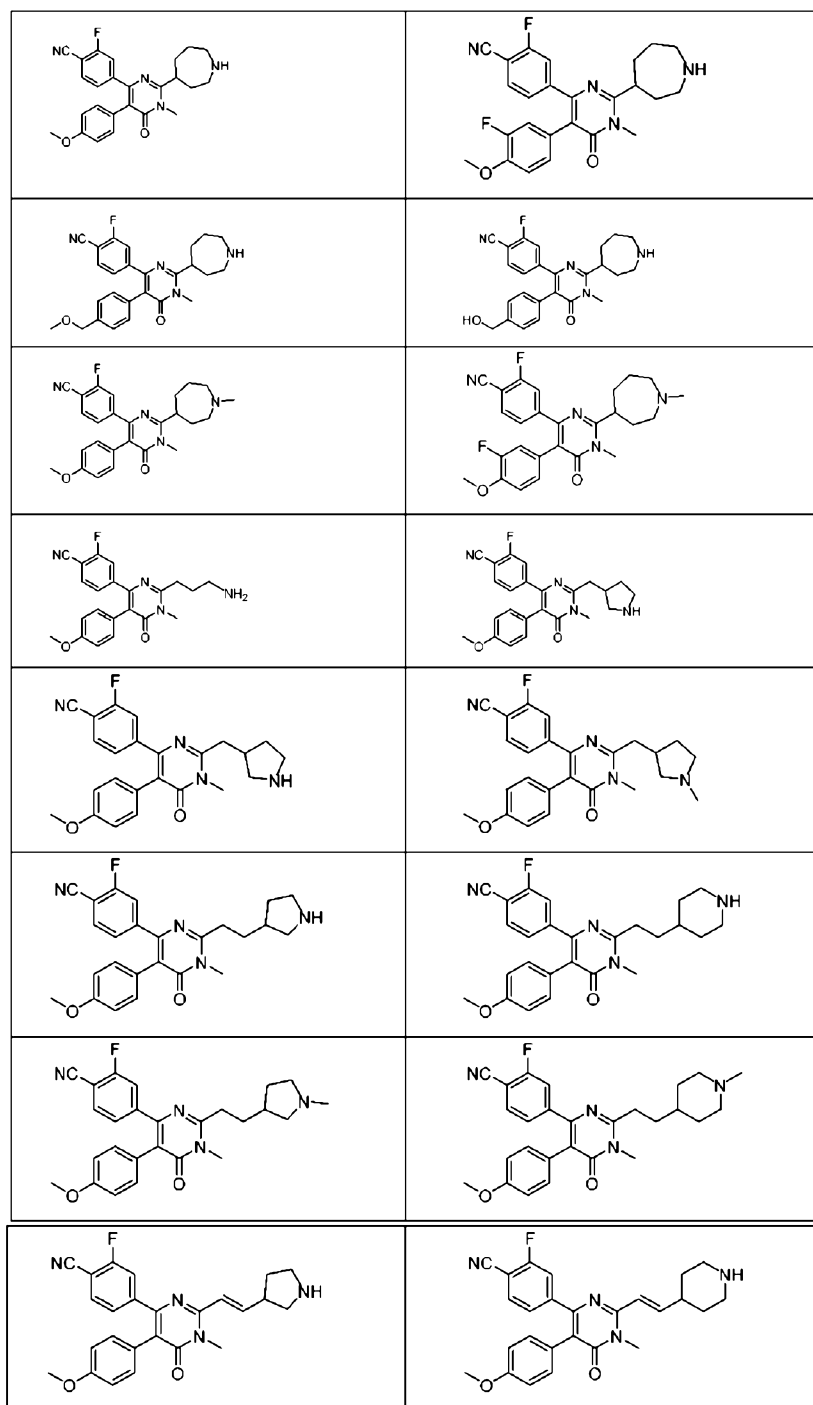


036672









Получение замещенных гетероциклических производных соединений.

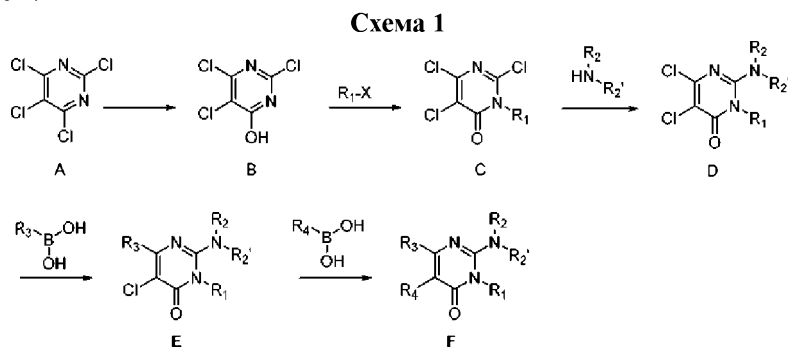
Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем изобретении, получали согласно методикам органического синтеза, известных специалистам настоящей области техники, начиная от коммерчески доступных химических веществ и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получали из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservise Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Подходящие справочные издания и трактаты, в которых подробно изложен синтез реагентов, при-

менимых при получении описанных в настоящем изобретении соединений, или обеспечены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations" 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные справочные издания и трактаты, в которых подробно изложен синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем изобретении соединений, или обеспечены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

Конкретные и аналогичные реагенты необязательно были идентифицированы через индексы известных химических веществ, полученных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотеках, а также в онлайн базах данных (для более детальной информации нужна связь с Американским химическим обществом, Washington, D.C). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получали от фирм-поставщиков стандартных химических веществ, причем многие из фирм-поставщиков стандартных химических веществ (например, которые перечислены выше) обеспечивают сервисы синтеза на заказ. Ссылкой на получение и выбор фармацевтических солей описанных в настоящем изобретении замещенных гетероциклических производных соединений является Р. Н. Stahl & С. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Замещенные гетероциклические производные соединения получали общим путем синтеза, описанным ниже на схеме 1.



Ссылаясь на схему 1, соединение А выборочно гидролизуют с получением соединения В. Соединение С получают из N-алкилирования соединения В различными алкилгалогенидами R₁-X. Выборочное вытеснение трихлорида соединения С проводят при помощи различных аминов HN(R₂)(R₂') при основных условиях с образованием соединения D. Соединение E получают из соединения D при опосредованных палладием условиях кросс-сочетания с бороновыми кислотами, например R₃-B(OH)₂, или сложными бороновыми эфирами. Соединение F получают из соединения E при опосредованных палладием условиях кросс-сочетания с бороновыми кислотами, например R₃-B(OH)₂, или сложными бороновыми эфирами.

Фармацевтические композиции замещенных гетероциклических производных соединений.

Согласно определенным вариантам осуществления замещенное гетероциклическое производное соединение, как описано в настоящем изобретении, вводят в виде чистого химического вещества. Согласно другим вариантам осуществления замещенное гетероциклическое производное соединение, как описано в настоящем изобретении, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также в настоящем описании упоминается как фармацевтически подходящий (или приемлемый) эксципиент, физиологически подходящий (или приемлемый) эксципиент или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе отобранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gen-

паро, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно замещенное гетероциклическое производное соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или эксципиент(ы)) являются приемлемыми или подходящими, если носитель соответствует другим ингредиентам композиции и является не вредным для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно определенным вариантам осуществления замещенное гетероциклическое производное соединение, как описано в формуле (I), является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических небольших молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые были образованы, например, при одной или нескольких стадиях способов синтеза.

Подходящие пероральные формы дозирования включают в себя, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или из другого подходящего вещества, которое легко растворяется в желудочно-кишечном тракте. Согласно некоторым вариантам осуществления использовали подходящие нетоксические твердые носители, которые включают в себя, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния фармацевтической степени чистоты и т.п. (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))).

Доза композиции, включающая в себя по меньшей мере одно замещенное гетероциклическое производное соединение, как описано в настоящем изобретении, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), а именно степени заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводили способом, подходящим для заболевания, которое лечили (или предупреждали). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определены на основании таких факторов, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В большинстве случаев соответствующая доза и курс лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактической пользы (например, улучшенный клинический исход, такой как учащенные полные или частичные ремиссии, или более длительная безрецидивная и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных образцов и/или клинических исследований. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы типично находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз или более в сутки.

Применение замещенных гетероциклических производных соединений.

Эпигенетика представляет собой исследование наследуемых изменений в генной экспрессии, вызываемой механизмами, отличными от лежащих в основе последовательности ДНК. Молекулярные механизмы, которые участвуют в эпигенетической регуляции, включают в себя метилирование ДНК и хроматин/гистоновые модификации.

Геномы эукариотических организмов являются высокоорганизованными в ядре клетки. Для упаковки 3 миллиардов нуклеотидов в человеческом геноме в ядре клетки требуется значительное уплотнение. Хроматин является комплексом ДНК и белка, который составляет хромосомы. Гистоны являются главным белковым компонентом хроматина, действующим в качестве катушек, вокруг которых навивается ДНК. Изменения в хроматиновой структуре зависят от ковалентных модификаций гистоновых белков и негистоновых связывающих белков. Известны несколько классов ферментов, которые модифицируют гистоны по различным сайтам.

Всего существует шесть классов гистонов (H1, H2A, H2B, H3, H4 и H5), организованных в две группы: коровые гистоны (H2A, H2B, H3 и H4) и линкерные гистоны (H1 и H5). Основной единицей хроматина является нуклеосома, которая состоит из приблизительно 147 пар оснований ДНК, намотанной вокруг ядерного гистонового октамера, состоящего из двух копий каждого из коровых гистонов H2A, H2B, H3 и H4.

Затем основные нуклеосомные единицы далее организуются и конденсируются путем агрегации и фолдинга нуклеосом с образованием высоко конденсированной хроматиновой структуры. Возможен диапазон различных состояний конденсации, и плотность хроматиновой структуры варьирует на протя-

жении клеточного цикла, являясь наиболее высокой в процесс клеточного деления.

Хроматиновая структура играет важную роль в регуляции генной транскрипции, которая не может осуществляться эффективно из-за высококонденсированного хроматина. Хроматиновая структура контролируется сериями посттрансляционных модификаций в гистоновых белках, в частности, гистонах H3 и H4, а наиболее часто в гистоновых хвостах, которые выходят за пределы ядерной нуклеосомной структуры. Такими модификациями являются ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, рибозилирование, сумоилирование, убиквитинирование, цитруллинирование, деиминирование и биотинилирование. Ядро гистонов H2A и H3 также может быть модифицировано. Гистоновые модификации являются неотъемлемой частью различных биологических процессов, таких как генная регуляция, репарация ДНК и хромосомная конденсация.

Метилирование гистонов является одной из наиболее важных хроматиновых меток; оно играет важные роли в регуляции транскрипции, ответе на повреждения ДНК, формировании и поддержании гетерохроматина, а также в инактивации X-хромосомы. Недавнее открытие также показало, что метилирование гистонов влияет на исход сплайсинга пре-мРНК путем воздействия на рекрутинг регуляторов сплайсинга. Метилирование гистонов включает в себя моно-, ди- и триметилирование лизинов, а также моно-, симметричное ди- и асимметричное диметилирование аргининов. Такие модификации могут служить либо активирующей, либо подавляющей меткой в зависимости от сайта и степени метилирования.

Гистондеметилазы.

Используемый в настоящем документе термин "деметилаза" или "белок деметилаза" относится к фермент, который удаляет по меньшей мере одну метильную группу из полипептида. Деметилазы содержат домен JmjC и могут представлять собой метил-лизин- или метил-аргинин-деметилазу. Некоторые деметилазы действуют на гистоны, например, действуют как гистон-H3- или -H4-деметилаза. Например, H3-деметилаза может деметилировать один или несколько из H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 и/или H3K79. В качестве альтернативы, H4-деметилаза может деметилировать гистон H4K20. Известны деметилазы, которые могут деметилировать каждый из моно-, ди- и/или триметилированного субстрата. Кроме того, гистондеметилазы могут действовать на метилированный субстрат корового гистона, мононуклеосомный субстрат, динуклеосомный субстрат и/или олигонуклеосомный субстрат, пептидный субстрат и/или хроматин (например, в клеточном анализе).

Первой открытой лизин-деметилазой была лизин-специфическая деметилаза-1 (LSD-1/KDM1), которая деметилирует как моно-, так и диметилированный H3K4 или H3K9, с использованием флавина в качестве кофактора. Вторым был описан и подтвержден класс содержащих домен Jumonji C (JmjC) гистондеметилаз, когда с помощью анализа высвобождения формальдегида обнаружили H3K36-деметилазу, которую назвали содержащей домен JmjC гистондеметилазой-1 (JHDM1/KDM2A).

Впоследствии были идентифицированы другие содержащие домен JmjC белки, и они могут быть филогенетически объединены в семь подсемейств: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY и только домен JmjC.

LSD-1.

Лизин-специфическая деметилаза-1 (LSD-1) представляет собой гистон-лизин-деметилазу, которая специфически деметилирует монометилированный и диметилированный гистон H3 по K4, а также деметилирует диметилированный гистон H3 по K9. Хотя главной мишенью LSD-1, по-видимому, является моно- и диметилированные лизины гистона, в частности, H3K4 и H3K9, в литературе имеются данные о том, что LSD-1 может деметилировать метилированные лизины в не являющихся гистоновыми белках, таких как p53, E2F1, Dnmt1 и STAT3.

LSD-1 обладает достаточной степенью структурного подобия и аминокислотной идентичностью/гомологией по отношению к полиаминоксидазам и моноаминоксидазам, все из которых (т.е. MAO-A, MAO-B и LSD-1) являются флаavin-зависимыми аминоксидазами, катализирующими окисление связей азот-водород и/или связей азот-углерод. LSD-1 также включает в себя N-концевой домен SWIRM. Имеется два транскрипционных варианта LSD-1, продуцируемых при альтернативном сплайсинге.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрываемые в настоящем документе, способны ингибировать активность LSD-1 в биологическом образце при контакте биологического образца с замещенным гетероциклическим соединением, раскрываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное гетероциклическое соединение, раскрываемое в настоящем документе, способно модулировать уровень метилирования лизина-3 гистона-4 в биологическом образце. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное гетероциклическое соединение, раскрываемое в настоящем документе, способно модулировать уровни метилирования лизина-9 гистона-3 в биологическом образце.

Замещенные гетероциклические соединения, раскрываемые в настоящем документе, не обладают значительной ингибиторной активностью MAO-A или MAO-B. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное гетероциклическое соединение, раскрываемое в настоящем документе, ингибирует ингибиторную активность LSD-1 в большей степени, чем ингибиторную активность MAO-A и/или MAO-B.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в

клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (I). Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (Ia). Согласно одному варианту осуществления представлен способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (Ib).

Способы лечения.

В настоящем документе раскрываются способы модуляции деметилирования в клетке или в субъекте либо в отношении всех, либо в отношении одного или нескольких конкретных целевых генов. Деметилирование модулируют для контроля ряда клеточных функций, в том числе без ограничения дифференцировки, пролиферации, апоптоза, онкогенеза, лейкогенеза или других явлений онкогенной трансформации, потери волос или половой дифференцировки.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно следующему варианту осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, при этом рак выбран из рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака легкого или меланомы. Согласно следующему варианту осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, при этом рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), нейроblastомы, мелко-кругло-клеточных голубых опухолей или глиобластомы.

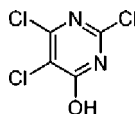
Другие варианты осуществления и применения станут понятны специалисту в данной области в свете настоящего раскрытия. Следующие примеры представлены исключительно для иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо путем.

Примеры

I. Химический синтез.

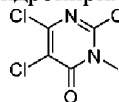
Если не отмечено иное, реагенты и растворители использовали в том виде, как они были получены от торговых поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для превращений в синтезе, чувствительным к влаге и/или кислороду. Выходы не были оптимизированы. Время реакции являлось приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на силикагеле, если не отмечено иное. Спектры представлены в ppm (δ) и константы связи, J, сообщены в герцах. Для протонных спектров пик растворителя использовали в качестве эталонного пика.

Получение 1A: 2,5,6-трихлорпиримидин-4-ол



К раствору 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина (5 г, 22,9 ммоль) в THF (50 мл) по каплям добавляли 1н. NaOH (31 мл, 31,2 ммоль) и смесь перемешивали всю ночь при к. т. Раствор подкисляли 1н. HCl и экстрагировали DCM (3×). Органические вещества объединяли, сушили и концентрировали в вакууме. Твердые вещества переводили во взвесь в Et₂O в течение 30 мин при к. т., фильтровали, промывали Et₂O и сушили с получением 3,0 г (66%) указанного соединения. [M+H]⁺ Рассчитано для C₄HCl₃N₂O 201; получено 201.

Получение 1B: 2,5,6-трихлор-3-метил-3-гидропиримидин-4-он

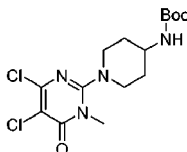


К смеси 2,5,6-трихлорпиримидин-4-ола (1 г, 5,0 ммоль) и K₂CO₃ (759 мг, 5,5 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли по каплям йодметан (714 мг, 5,0 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (EA). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10:1, PE:EA) с получением 760 мг (71%) указанного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H).

[M+H] Рассчитано для C₅H₃Cl₃N₂O 213; получено 213.

Получение 1C: N-[1-(5,6-дихлор-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-2-ил))(4-пиперидил)](трет-бутоксикарбоксамид

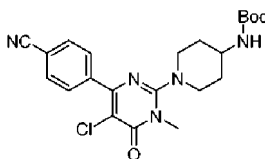


Раствор 2,5,6-трихлор-3-метил-3-гидропиримидин-4-она (426 мг, 2,0 ммоль), DIEA (536 мг, 4,0 ммоль) и трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (400 мг, 2 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1, PE:EA) с получением 550 мг (73%) указанного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 4.52 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для C₁₅H₂₂Cl₂N₄O₃ 213; получено 213.

Получение 1D: трет-бутил-1-(5-хлор-4-(4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамат

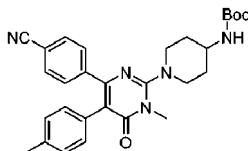


Смесь N-[1-(5,6-дихлор-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-2-ил))(4-пиперидил)](трет-бутоксикарбоксамид (500 мг, 1,3 ммоль), 4-цианофенилбороновой кислоты (195 мг, 1,3 ммоль), [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (81 мг, 0,13 ммоль) и K₂CO₃ (359 мг, 2,6 ммоль) в DMF (10 мл) промывали азотом и перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EA (3×). Органические вещества объединяли, промывали водой, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1, EA:PE) с получением 250 мг (40%) указанного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 1.54-1.61 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.48-3.56 (s, 5H), 3.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.93 (d, J=8.0 Гц, 2H).

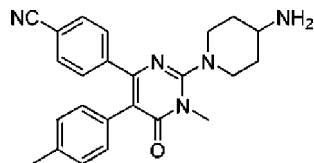
[M+H] Рассчитано для C₂₂H₂₆ClN₅O₃ 444; получено 444.

Получение 1E: трет-бутил-1-(4-(4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-5-пара-толил-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамат



Смесь трет-бутил-1-(5-хлор-4-(4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамата (200 мг, 0,45 ммоль), пара-толилбороновой кислоты (123 мг, 0,90 ммоль), [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (28 мг, 0,045 ммоль) и K₂CO₃ (124 мг, 0,90 ммоль) в DMF (10 мл) промывали азотом и перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EA (3×). Органические вещества объединяли, промывали водой, промывали соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1, EA:PE) с получением 50 мг (22%) указанного соединения. [M+H] Рассчитано для C₂₉H₃₃N₅O₃ 500; получено 500.

Пример 1: 4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-пара-толил-1,6-дигидропиримидин-4-ил)бензонитрил, HCl соль

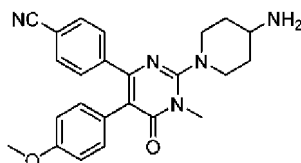


К раствору трет-бутил-1-(4-(4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-5-пара-толил-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамата (50 мг, 0,1 ммоль) в EA (10 мл) добавляли 4н. раствор HCl в EA (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг (46%) указанного соединения в виде гидрохлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.74-1.79 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.29-3.03 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.99 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₂₄H₂₅N₅O 400; получено 400.

Пример 2. 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

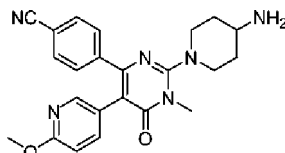


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 5% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.74-1.78 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.70-3.73 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Гц, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₂₄H₂₅N₅O₂ 416; получено 416.

Пример 3: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиримидин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

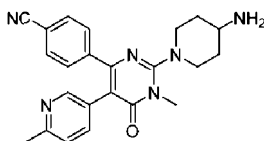


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 11% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.87-1.95 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.93-3.98 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 8.12 (dd, J=8.8, 1.6 Гц, 1H), 8.28 (d, J=2.0 Гц, 1H).

[M+H] Рассчитано для C₂₃H₂₄N₆O₂ 417; получено 417.

Пример 4: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиримидин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

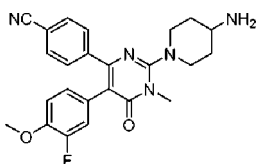


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 4% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.79-1.80 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 8.54 (d, J=8.0 Гц, 1H).

[M+H] Рассчитано для C₂₃H₂₄N₆O 401; получено 401.

Пример 5: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

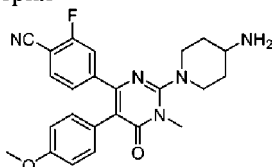


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 7% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.89-1.95 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 5H), 6.79 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.64 (d, J=8.0 Гц, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₂₄H₂₄FN₅O₂ 434; получено 434.

Пример 6: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил



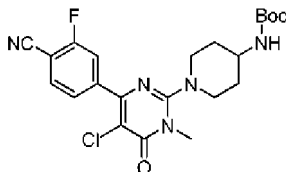
Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 5% общим выходом согласно общей процедуре

дуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.83-1.89 (m, 2H), 2.10-2.13 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ 434; получено 434.

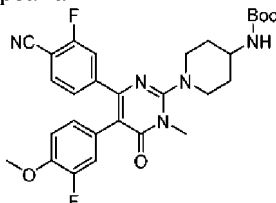
Получение 7A: трет-бутил-1-(5-хлор-4-(3-фтор-4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамат



Смесь N-[1-(5,6-дихлор-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-2-ил))(4-пиперидил)](трет-бутоксикарбоксамида (150 г, 0,40 моль), 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты (65,8 г, 0,40 моль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9,3 г, 8 ммоль) и 0,4н. Na_2CO_3 (2 л, 0,80 моль) в ACN (4 л) промывали азотом и перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EA (3×). Органические вещества объединяли, промывали водой, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1, EA:PE) с получением 95 г (57%) указанного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9 H), 1.54-1.61 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.53-3.58 (s, 5H), 3.70 (s, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H).

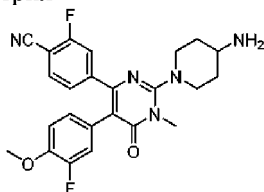
Получение 7B: трет-бутил-N-[1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]карбамат



Смесь (трет-бутоксикарбоксамида (1 г, 2,169 ммоль), 3-фтор-4-метоксибензолбороновой кислоты (740 мг, 4,338 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (480 мг, 0,651 ммоль) и Na_2CO_3 (690 мг, 6,51 ммоль) в диоксане: H_2O (3:1, 15 мл) промывали азотом, закрывали колпачком и перемешивали при 145°C в течение 2 ч в микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (1:1, EA:PE) с получением 800 мг (71%) указанного соединения. [M+H] Рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$, 552; получено 552.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 1.46 (s, 9 H), 1.60 (d, $J=10.11$ Гц, 2H), 2.11 (d, $J=11.62$ Гц, 2H), 3.06 (t, $J=12.00$ Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.60 (d, $J=13.64$ Гц, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (br. s., 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.97 (d, $J=12.38$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=8.34$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J=9.85$ Гц, 1H), 7.42 (br. s., 1H).

Пример 7: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

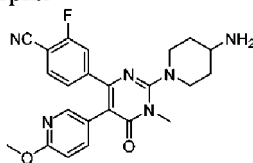


К раствору трет-бутил-N-[1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (5,2 г, 9,44 ммоль) в EA (20 мл) добавляли 1н. HCl в EA (30 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного продукта в виде соли HCl (4,05 г, 88%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.77-1.79 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.75 (m, 2H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.84-6.95 (m, 2 H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 452; получено 452.

Пример 8: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

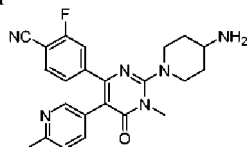


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 6% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.79-1.83 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.21-3.22 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.38 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ 435; получено 435.

Пример 9: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

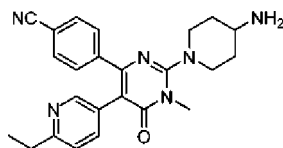


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 8% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.92-1.96 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.71 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.71 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ 419; получено 419.

Пример 10: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этилпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

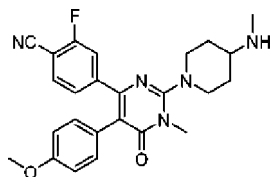


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 7% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.30 (t, $J=4.0$ Гц, 3H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.86-3.89 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.71 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.57 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ 415; получено 415.

Пример 11: 2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

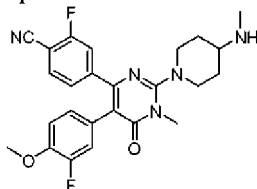


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 7% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.80-1.90 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J=10.8$ Гц, 1H), 8.54-7.58 (m, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$ 448; получено 448.

Пример 12: 2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил

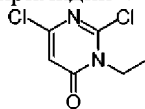


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 7% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.78-1.88 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 8.55-7.589 (m, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 466; получено 466.

Получение 13A: 2,6-дихлор-3-этил-3Н-пиримидин-4-он

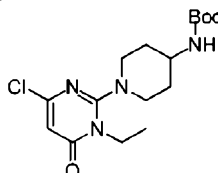


Раствор 2,6-дихлорпиримидин-4-ола (1,0 г, 6,1 ммоль) и K_2CO_3 (1,1 г, 7,9 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли йодэтан (1,1 мл, 6,7 ммоль). После перемешивания в течение всей ночь при к. т. реакционную смесь разбавляли EA, промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20:1, EA:PE) с получением 330 мг (28%) указанного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (t, $J=7.6$ Гц, 3H), 4.76 (q, $J=6.8$ Гц, 2H), 6.67 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 193, 195, 197; получено 193, 195, 197.

Получение 13B: трет-бутиловый сложный эфир [1-(4-хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты

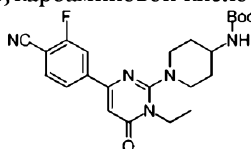


Раствор 2,6-дихлор-3-этил-3Н-пиримидин-4-она (320 мг, 1,64 ммоль), DIEA (423 мг, 3,28 ммоль) и (трет-бутокси)-N-(4-пиперидил)карбоксамид (328 мг, 1,64 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали до 120°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:5, EA:PE) с получением 210 мг (36%) указанного соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.25-1.32 (m 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.70 (br, 1H), 4.30 (q, $J=5.2$ Гц, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 5.95 (s, 1H).

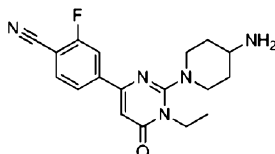
[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 357, 359; получено 357, 359.

Получение 13C: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира [1-(4-хлор-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (210 мг, 0,59 ммоль) в CH_3CN (10 мл), 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты (126 мг, 0,77 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh})_4$ (14 мг, 0,012 ммоль) и 0,4 М Na_2CO_3 (4,5 мл, 1,77 ммоль) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N_2 . Органические вещества концентрировали в вакууме и водный слой экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:2, EA:PE) с получением 185 мг (64%) указанного соединения в виде желтого твердого вещества. [M+H] Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$ 442; получено 442.

Пример 13: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил



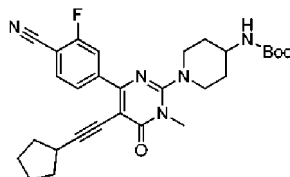
К смеси трет-бутилового сложного эфира {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (180 мг, 0,41 ммоль) в EA (5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в EA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали в вакууме с получением 150 мг указанного соединения (97%) в виде желтого твердого вещества (HCl соль).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.94-3.01

(m, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 6.81 (q, J=6.8 Гц, 2H), 4.85-4.88 (m, 2 H), 6.95 (s, 1H), 7.73 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

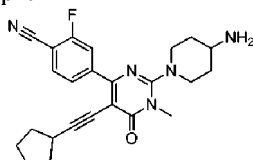
[M+H] Рассчитано для C₁₈H₂₀FN₅O, 342; получено 342.

Получение 14А: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-циклопентилэтинил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутил-1-(5-хлор-4-(3-фтор-4-цианофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-илкарбамата (200 мг, 0,43 ммоль), этинилциклопентана (82 мг, 0,87 ммоль), Pd(MeCN)₂Cl₂ (4,5 мг, 0,017 ммоль), X-Phos (10 мг, 0,022 ммоль) и K₂CO₃ (120 мг, 0,87 ммоль) в ACN (15 мл) перемешивали всю ночь при 95°C в закупоренной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:2, EA:PE) с получением 100 мг (45%) указанного соединения. [M+H] Рассчитано для C₂₉H₃₄FN₅O₃ 519; получено 519.

Пример 14: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопентилэтинил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

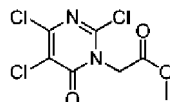


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 70% общим выходом согласно общей процедуре получения соединения примера 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.50-1.74 (m, 8H), 1.94-1.99 (m, 4H), 2.88-3.01 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (d, J=13.2 Гц, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₂₄H₂₆FN₅O 419; получено 419.

Получение 15А: метиловый сложный эфир (2,4,5-трихлор-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил)уксусной кислоты

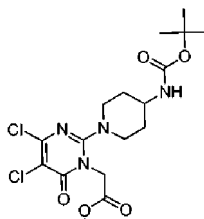


К раствору 2,5,6-трихлор-3Н-пиримидин-4-она (20,0 г, 0,1 моль) в DMF (150 мл) частями добавляли NaH (60% в минеральном масле, 6,0 г, 0,12 моль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли метиловый сложный эфир бромуксусной кислоты (18,3 г, 0,12 моль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Раствор разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EA (200 мл, 3×). Объединенные органические вещества промывали водой (800 мл, 3×), промывали солевым раствором (500 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:50, EA:PE) с получением 6,0 г указанного продукта (22%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3H), 5.04 (s, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₇H₅Cl₃N₂O₃ 271; получено 271.

Получение 15В: метиловый сложный эфир [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4,5-дихлор-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты



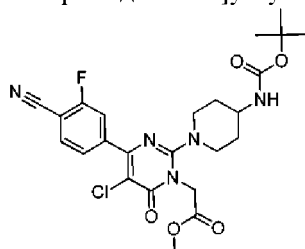
К раствору метилового сложного эфира (2,4,5-трихлор-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (6,0 г, 22,4 ммоль) и трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (4,9 г, 24,4 ммоль) в DMF (50 мл) по каплям добавляли DIPEA (5,7 г, 44,3 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества затем растворяли в DCM (100 мл), промывали водой (100 мл, 3×), промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силика-

геле (1:2-1:1, DCM:PE) с получением 6,3 г указанного продукта (64%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.22-1.34 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.42-4.44 (m, 3H), 4.84 (s, 2H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 435; получено 435.

Получение 15C: метиловый сложный эфир [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-6-оксо-6H-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты

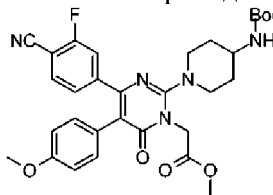


Смесь метилового сложного эфира [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4,5-дихлор-6-оксо-6H-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты (5,76 г, 13,2 ммоль), 4-циано-3-фторбензолбороновой кислоты (2,24 г, 16,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (306 ммоль, 0,26 ммоль) и Na_2CO_3 (2,8 г, 26,5 ммоль) в DMF:H₂O (50 мл:10 мл) перемешивали при 65°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:20-1:0, EA:PE) с получением 2,4 г указанного продукта (43%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.27-1.37 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ 520; получено 520.

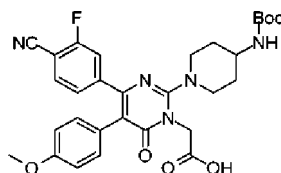
Получение 15D: метиловый сложный эфир [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6H-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты



Раствор метилового сложного эфира [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-6-оксо-6H-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты (2,2 г, 4,2 ммоль), параметоксифеновой кислоты (1,9 г, 12,7 ммоль), Pd-118 (274 мг, 0,42 ммоль) и K_2CO_3 (1,2 г, 8,4 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 145°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA (3×). Объединенные органические вещества промывали водой, промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 600 мг указанного продукта (24%).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_6$ 592; получено 592.

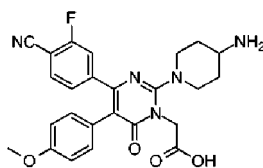
Получение 15E: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил



К раствору метилового сложного эфира [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6H-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты (600 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 2н. раствор NaOH (5 мл). После завершения реакции раствор подкисляли 1н. HCl и экстрагировали EA (3×). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 240 мг указанного продукта в виде желтого твердого вещества (41%).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_6$ 578; получено 578.

Пример 15: [2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]уксусная кислота

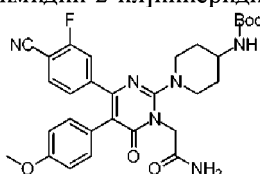


К раствору [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты (100 мг, 0,15 ммоль) в ЕА (10 мл) добавляли 5н. раствор HCl в ЕА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 25 мг указанного продукта в виде соли HCl (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.53-1.56 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.76-4.77 (m, 2H), 6.74 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=7.2, 8.0$ Гц, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ 478; получено 478.

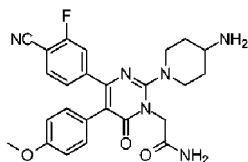
Получение 16А: трет-бутиловый сложный эфир {1-[1-карбамоилметил-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты



К раствору [2-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]уксусной кислоты (120 мг, 0,2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NH_4Cl (17 мг, 0,3 ммоль), NATU (95 мг, 0,25 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,4 ммоль). После завершения реакции раствор разбавляли H_2O и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 50 мг указанного продукта в виде желтого твердого вещества (43%).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_5$ 577; получено 577.

Пример 16: 2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]ацетамид

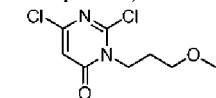


Указанное соединение получали в виде гидрохлорида с 96% выходом согласно процедуре получения соединения примера 15.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.49-1.53 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.75-4.78 (m, 2H), 6.75 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.16 (dd, $J=1.2, 8.0$ Гц, 1H), 7.25 (dd, $J=0.8, 10.4$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=7.2, 8.0$ Гц, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ 477; получено 477.

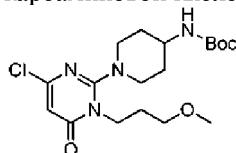
Получение 17А: 2,6-дихлор-3-(3-метоксипропил)-3Н-пиримидин-4-он



К раствору 2,6-дихлор-3Н-пиримидин-4-она (600 мг, 3,65 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,0 г, 7,3 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли 1-бром-3-метоксипропан (101 мг, 7,3 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при к. т. всю ночь. DMF концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 400 мг указанного соединения (47%).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 237; получено 237.

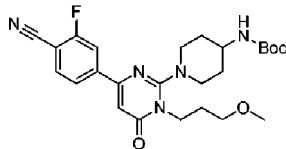
Получение 17В: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-хлор-1-(3-метоксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты



Раствор 2,6-дихлор-3-(3-метоксипропил)-3Н-пиримидин-4-она (400 мг, 1,68 ммоль), трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (405 мг, 2 ммоль) и DIEA (260 мг, 2,0 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 500 мг указанного соединения (75%).

[M+H] Рассчитано для C₁₈H₂₉ClN₄O₄ 400; получено 400.

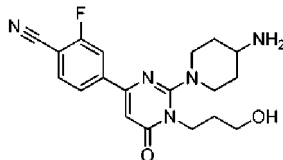
Получение 17С: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира {1-[4-хлор-1-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,5 ммоль), 4-циано-3-фторфенилборной кислоты (107 мг, 0,65 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,01 ммоль) и 0,4 М раствора Na₂CO₃ (4 мл) в ACN перемешивали при 85°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA (3×). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 240 мг указанного продукта (99%).

[M+H] Рассчитано для C₂₅H₃₂FN₅O₄ 485; получено 485.

Пример 17: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

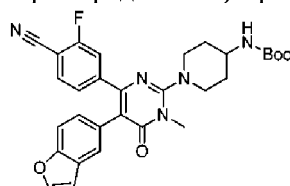


К раствору трет-бутилового сложного эфира {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,41 ммоль) в DCM добавляли 1 М BBr₃ (4 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и гасили при 0°C MeOH. Раствор промывали водным насыщенным NaHCO₃. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 35 мг указанного продукта в виде гидрохлорида (23%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 1.65-1.69 (m, 2H), 1.97-2.19 (m, 4H), 3.13-3.22 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.73 (t, J=8.0 Гц, 2H), 4.55 (t, J=8.0 Гц, 2H), 4.94-4.95 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.88-8.05 (m, 3H).

[M+H] Рассчитано для C₁₉H₂₂FN₅O₂ 371; получено 371.

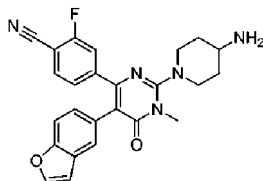
Получение 18А: трет-бутиловый сложный эфир {1-[5-бензофуран-5-ил-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира {1-[5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты (200 мг, 0,45 ммоль), бензофуран-5-бороновой кислоты (120 мг, 0,68 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,05 ммоль) и 2 М Na₂CO₃ (0,9 мл) в 1,4-диоксане (200 мл) нагревали с обратным холодильником всю ночь в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EA (3×). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 100 мг указанного продукта (42%).

[M+H] Рассчитано для C₃₀H₃₀FN₅O₄ 543; получено 543.

Пример 18: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензофуран-5-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил



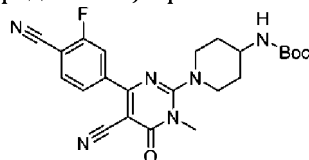
К раствору получения соединения 18А (60 мг, 0,11 ммоль) в EA (20 мл) добавляли 4 М раствор HCl

в ЕА (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением 43 мг указанного продукта в виде гидрохлорида (53%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 1.85-1.92 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 3.10 (t, $J=4.0$ Гц, 2H), 3.31-3.33 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (d, $J=13.2$ Гц, 2H), 6.65-7.21 (m, 3H), 7.38-7.76 (m, 4H), 7.76 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ 443; получено 443.

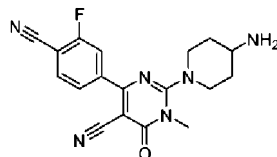
Получение 19А: трет-бутиловый сложный эфир {1-[5-циано-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира {1-[5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (460 мг, 1 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (175 мг, 1,5 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 мг, 0,1 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 4 ч при 150°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 150 мг указанного продукта в виде желтого твердого вещества (33%).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ 453; получено 453.

Пример 19: 2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил

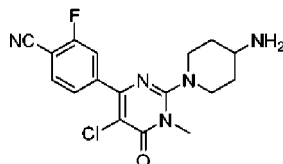


К раствору трет-бутилового сложного эфира (1-[5-циано-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (150 мг, 0,33 ммоль) в ЕА (5 мл) добавляли 5н. раствор HCl в ЕА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и растворитель концентрировали в вакууме с получением 120 мг указанного продукта в виде соли HCl (94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.67-1.72 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 3H).

[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$ 353; получено 353.

Пример 20: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил

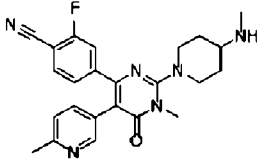
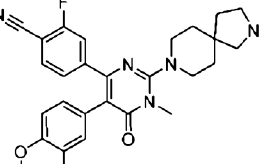
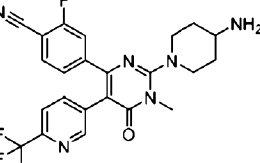
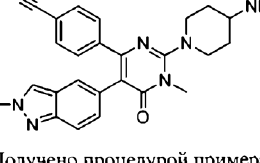


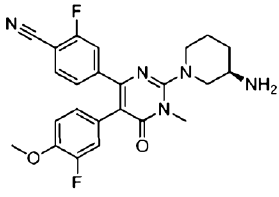
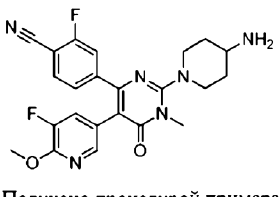
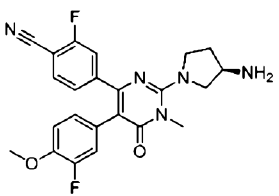
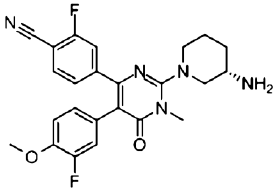
К раствору трет-бутилового сложного эфира {1-[5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (150 мг, 0,33 ммоль) в ЕА (5 мл) добавляли 5н. раствор HCl в ЕА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и растворитель концентрировали в вакууме с получением 120 мг указанного продукта в виде соли HCl (94%).

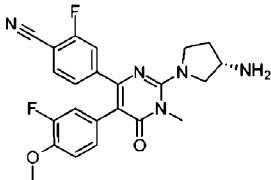
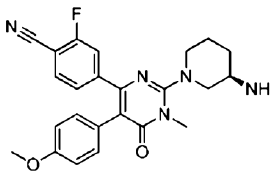
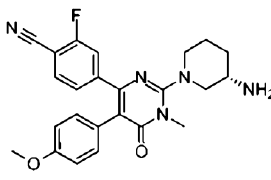
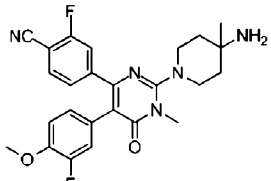
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1.67-1.72 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 3H).

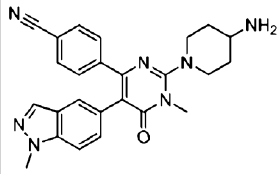
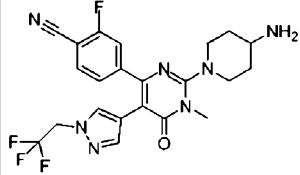
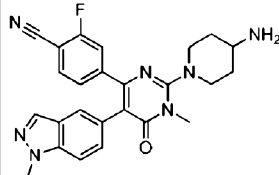
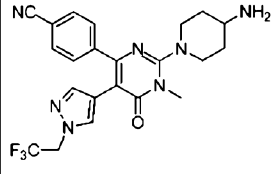
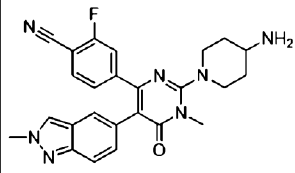
[M+H] Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$, 353; получено 353.

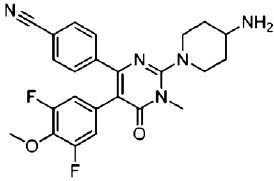
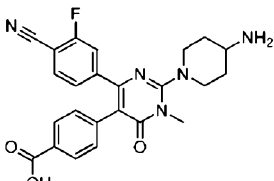
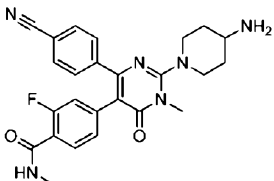
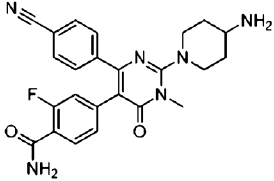
^1H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d_4): δ ppm 1.73-1.91 (m, 2H), 2.18 (d, $J=12.13$ Гц, 2H), 3.06 (t, $J=12.76$ Гц, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.83 (d, $J=13.14$ Гц, 2H), 7.75-7.93 (m, 3H).

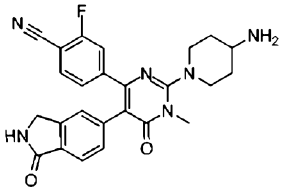
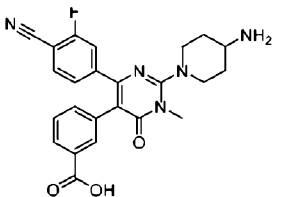
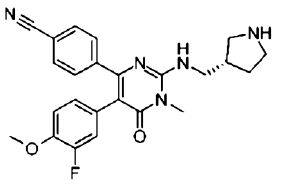
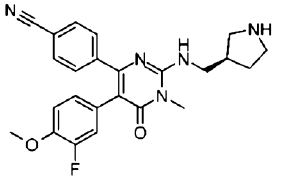
Пример химического синтеза	Структура (получено процедурой приводимого примера)	S (ESI) <i>m/z</i>	Спектральные данные ЯМР
21	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	33	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.89-1.93 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.4-3.97 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H)
22	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	92	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1.74-1.80 (m, 4H), 1.93-1.97 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.26-3.35 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 1.2, 10.8 Гц, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 6.8, 7.6 Гц, 1H).
23	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	72	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.1 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 2H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).
24	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	39	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.96-2.01 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.55-7.77 (m, 7H), 8.76 (s, 1H).

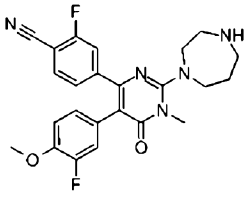
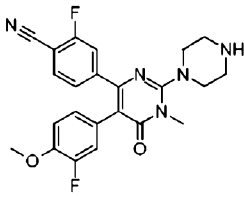
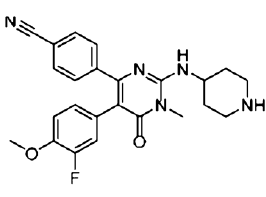
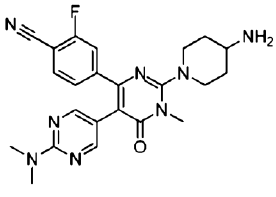
25	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 1.72-1.93 (m, 3H), 1.97-2.23 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.83-3.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H).
26	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	53	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.64-1.69 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H).
27	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	38	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.19-2.22 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 10.8 Гц, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H).
28	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.69-1.99 (m, 3H), 2.14-2.19 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 8.56-7.60 (m, 1H).

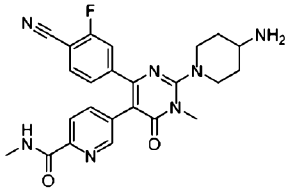
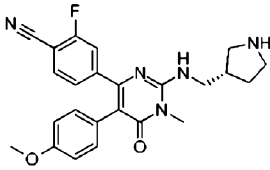
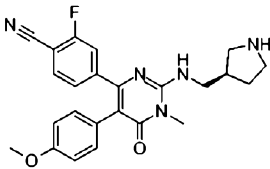
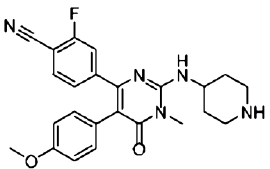
29	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	38	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.25-2.29 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 5H), 3.99-4.03 (m, 1H), 5.05-4.16 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.0 Гц, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H).
30	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.73-2.02 (m, 3H), 2.19-2.23 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 2H), 7.08-7.10 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H).
31	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.69-1.99 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Гц, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 0.8, 10.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H).
32	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	66	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.41 (s, 3H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H).

33	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	39	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.95-1.99 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.90 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.48-7.57 (m, 6H), 7.96 (s, 1H).
34	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	76	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.75-1.79 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.77-4.81 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H).
35	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	57	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.85-1.99 (m, 2H), 2.18-2.20 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 4H), 8.01 (s, 1H).
36	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	58	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.79-1.82 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.74-4.78 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Гц, 2H).
37	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	58	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.98-2.04 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.98 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 4.42 (s, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.60-7.73 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

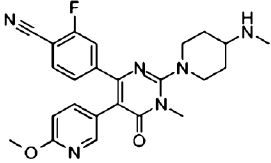
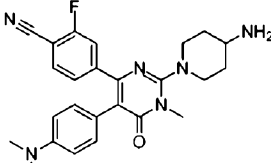
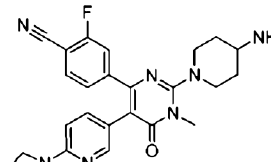
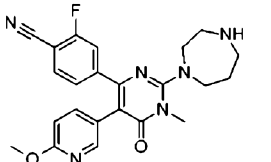
38	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.87-1.94 (m, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H).
39	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.91-1.94 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H).
40	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	61	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.88-1.91 (m, 2H), 2.12-2.13 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H).
41	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	47	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.87-1.91 (m, 2H), 2.14-2.16 (m, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 14.0 Гц, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.52-7.77 (m, 5H).

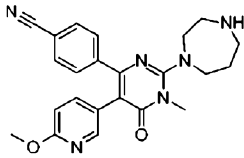
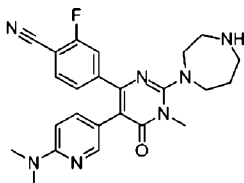
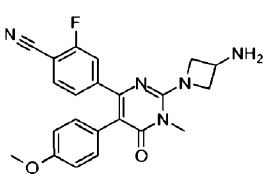
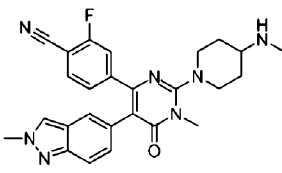
42	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	59	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.78-1.79 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 6.4, 7.6 Гц, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H).
43	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.77-1.80 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.35-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.74-3.98 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).
44	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.87-1.91 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 5H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H).
45	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.74-1.80 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 5H), 3.59-3.60 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H).

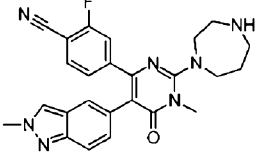
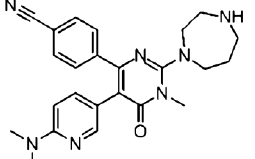
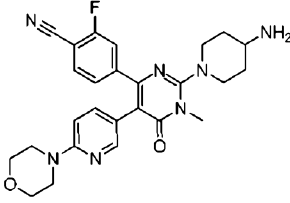
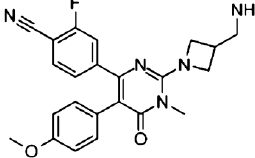
46	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.15-2.18 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 5H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Гц, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 1.6, 10.8 Гц, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H).
47	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	38	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 3.27-3.34 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 1.6, 10.8 Гц, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.0 Гц, 1H), 9.41 (br, 1H).
48	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.84-1.94 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H).
49	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	49	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.82-1.87 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 8.31 (s, 2H).

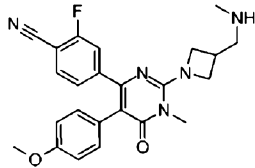
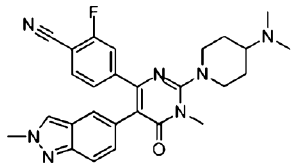
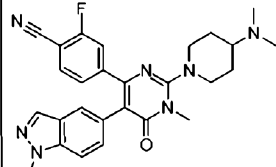
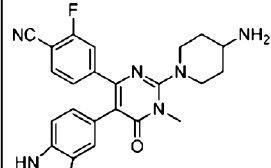
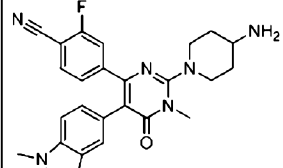
50	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	62	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.93-1.97 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.83 (s, 1H).
51	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.89-1.91 (m, 1H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 5H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).
52	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.86-1.91 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 5H), 3.67-3.69 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).
53	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.03-2.06 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.37-4.39 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).

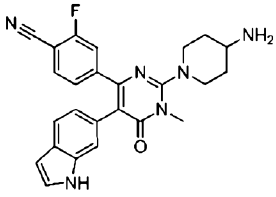
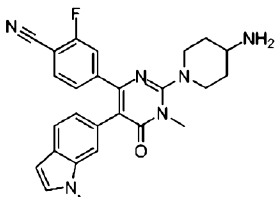
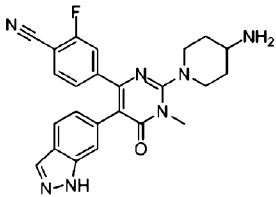
54	<p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.66-1.71 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 4H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H)
55	<p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.03-2.13 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.87-3.92 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 1.6, 10.4 Гц, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 6.8, 7.6 Гц, 1H).
56	<p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.77-1.80 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.90-2.92 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 6.8, 7.6 Гц, 1H).
57	<p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.77-1.85 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.71 (s, 1H)

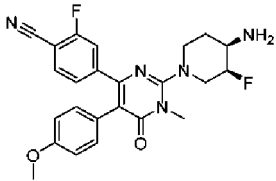
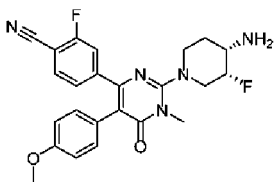
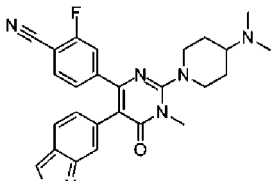
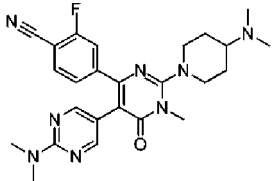
58	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	49	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.83-1.88 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 5H), 6.83 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 2.0, 10.8 Гц, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 2.0, 14.4 Гц, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H).
59	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	47	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.88-1.89 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 3H).
60	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	74	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.91-1.97 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 6H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 7H), 3.89-3.92 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).
61	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	35	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.27-2.30 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 5H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 5H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 1.2, 10.4 Гц, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H).

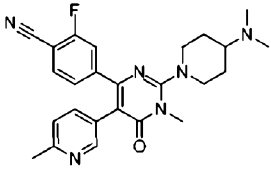
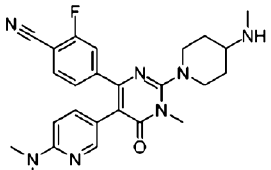
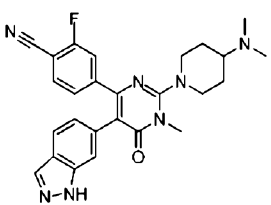
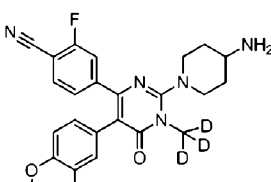
62	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	17	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.27-2.31 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 5H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 5H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H)
63	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.31-2.33 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 5H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H).
64	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	06	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 3.39 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.09-4.10 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 10.8 Гц, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Гц, 1H).
65	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	72	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.85-1.98 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 6.8, 11.6 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

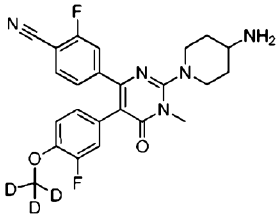
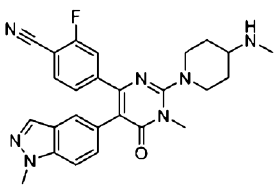
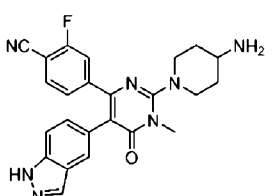
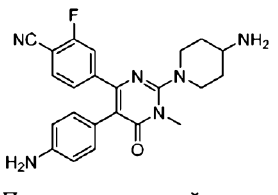
66	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	58	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.19-2.20 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 5H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 7.13 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).
67	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	30	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.33-2.35 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 5H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 5H), 7.80 (s, 1H)
68	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	90	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.89-1.97 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.71 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 6H), 7.31 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).
69	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	20	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.99-3.06 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.19 (dd, J = 2.0, 10.8 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 2.0, 14.4 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 10.8 Гц, 1H).

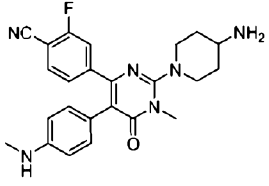
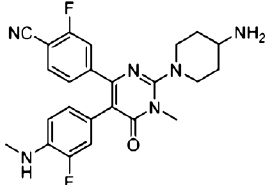
70	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.78 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H).
71	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	86	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.67-1.73 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 2.0, 12.0 Гц, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 10.8 Гц, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.0, 14.4 Гц, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 8.11 (s, 1H).
72	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	86	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 1.50-1.63 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.67-3.71 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.6, 14.4 Гц, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.69 (t, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H).
73	 <p>Получено процедурой примера 18</p>	43	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 1.85-1.91 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.0 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33-7.48 (m, 4H).
74	 <p>Получено процедурой примера 18</p>	56	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.53-1.56 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1H), 7.04-7.35 (m, 6H).

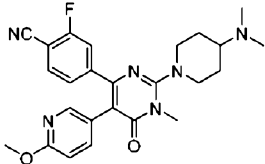
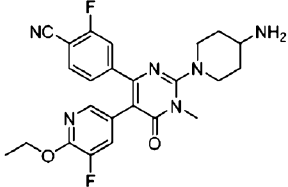
75	 <p>Получено процедурой примера 18</p>	42	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.88-1.94 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 7H).
76	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	57	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.51-1.54 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 5H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H).
77	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	44	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.65-1.68 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H).

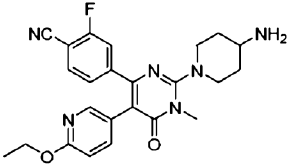
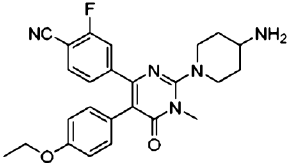
78	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 1.84-1.91 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 0.9, 8.1 Гц, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 1.5, 10.8 Гц, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H).
79	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	52	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.87-1.91 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 1.2, 10.8 Гц, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H).
80	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	86	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Гц, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Гц, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H).
81	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	77	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2.03-2.06 (m, 2H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.01-4.04 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 2H).

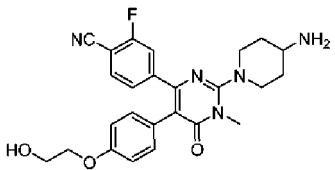
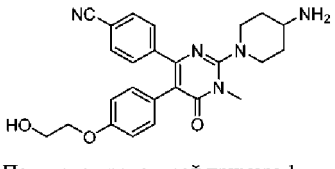
82	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	47	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.56-1.62 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H)
83	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	62	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.92-2.04 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H)
84	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	72	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1.61-1.69 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.32-2.33 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Гц, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.65 (br, 1H)
85	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	55	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.88-1.92 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 5H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H)

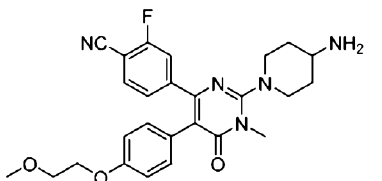
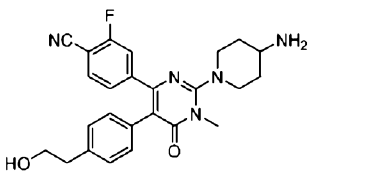
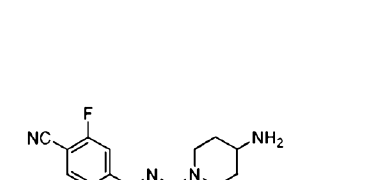
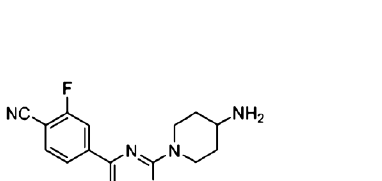
86	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	55	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.88-1.92 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 0.8, 7.6 Гц, 1H).
87	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	72	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.79 (br. s., 2 H) 2.11 (br. s., 2 H) 2.97 (br. s., 2 H) 3.10 - 3.31 (m, 1 H) 3.46 (br. s., 3 H) 3.74 (d, <i>J</i> =18.19 Гц, 2 H) 4.03 (br. s., 3 H) 7.12 (d, <i>J</i> =13.39 Гц, 1 H) 7.40 - 7.61 (m, 4 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.87 - 8.07 (m, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H).
88	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	44	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.84 (d, <i>J</i> =13.39 Гц, 2 H) 2.11 (d, <i>J</i> =13.14 Гц, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.83 (d, <i>J</i> =14.40 Гц, 2 H) 7.17 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H) 7.41 (d, <i>J</i> =10.61 Гц, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H).
89	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	19	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.74 - 1.96 (m, 2 H) 2.11 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 3.08 (q, <i>J</i> =11.54 Гц, 2 H) 3.38 (br. s., 1 H) 3.57 (br. s., 3 H) 3.71 - 3.93 (m, 2 H) 6.64 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H) 6.86 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H) 7.07 - 7.17 (m, 1 H) 7.18 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H).

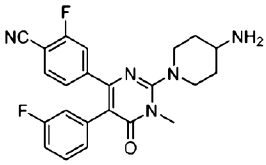
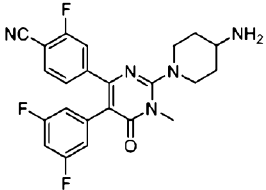
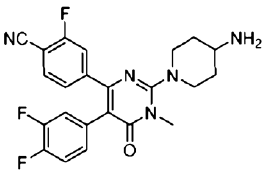
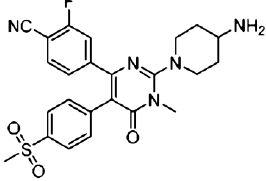
90	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	33	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТНАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.72 - 1.93 (m, 2 H) 2.09 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.99 - 3.14 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.78 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 6.54 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 6.89 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 7.27 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 1 H) 7.48 - 7.62 (m, 1 H).
91	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	51	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТНАНОЛ- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.86 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 2.12 (d, <i>J</i> =11.12 Гц, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.11 (t, <i>J</i> =12.25 Гц, 2 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.84 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 6.90 (d, <i>J</i> =8.59 Гц, 1 H) 7.05 (t, <i>J</i> =8.46 Гц, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.40 (d, <i>J</i> =10.61 Гц, 1 H) 7.60 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H).

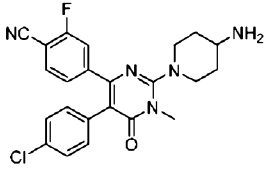
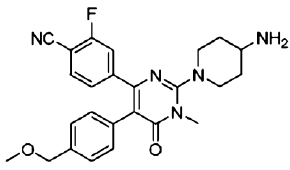
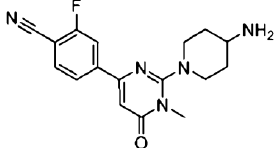
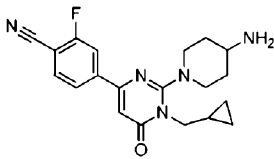
92	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	63 ¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- <i>d</i>): δ ppm 1.71 (m, <i>J</i> =11.37 Гц, 2 H) 1.74 (br. s., 1 H) 2.04 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 2.38 (br. s., 6 H) 2.96 (t, <i>J</i> =12.76 Гц, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.71 (d, <i>J</i> =12.88 Гц, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.73 (d, <i>J</i> =8.59 Гц, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 1 H) 7.34 (d, <i>J</i> =10.11 Гц, 1 H) 7.43 (t, <i>J</i> =7.07 Гц, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H).
93	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	67 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.32 (td, <i>J</i> =7.01, 1.39 Гц, 3 H) 1.58 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 1.92 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 2 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 2 H) 4.29 - 4.40 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 6.89 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.21 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =1.77 Гц, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 1 H) 8.33 (s, 3 H)

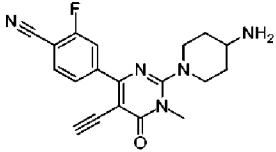
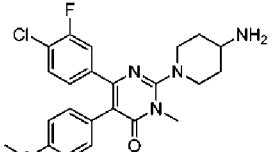
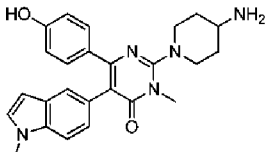
94	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	49 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.28 (td, <i>J</i> =7.01, 2.40 Гц, 3 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.89 (br s., 2 H) 2.92 - 3.02 (m, 2 H) 3.07 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.68 (d, <i>J</i> =13.39 Гц, 2 H) 4.21 - 4.29 (m, 2 H) 6.73 (d, <i>J</i> =3.79 Гц, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =8.59 Гц, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 8.31 (s, 3 H).
95	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.31 (t, <i>J</i> =6.69 Гц, 3 H) 1.73 (d, <i>J</i> =9.09 Гц, 2 H) 2.00 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =12.51 Гц, 2 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.71 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 6.83 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H) 7.01 (d, <i>J</i> =8.59 Гц, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.59 Гц, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i> =10.86 Гц, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.79 (t, <i>J</i> =7.83 Гц, 1 H) 8.07 (br. s., 3 H).

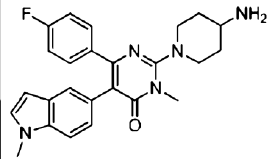
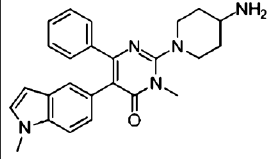
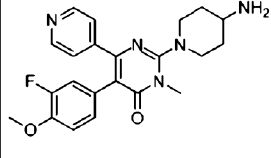
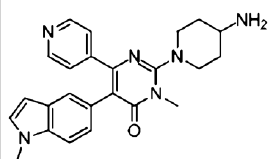
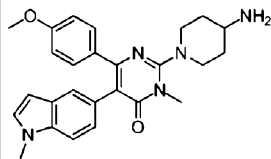
96	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	64 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.74 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 2 H) 2.00 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =12.25 Гц, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.71 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 4.07 (br. s., 2 H) 6.85 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 2 H) 7.01 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 7.79 (t, <i>J</i> =7.45 Гц, 1 H) 8.14 (br. s., 3 H).
97	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	46 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.87 (d, <i>J</i> =11.12 Гц, 2 H) 2.13 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 3.04 - 3.21 (m, 2 H) 3.38 (d, <i>J</i> =10.61 Гц, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.77 - 3.88 (m, 4 H) 4.02 (br. s., 2 H) 6.86 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 2 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.57 (d, <i>J</i> =7.58 Гц, 2 H).

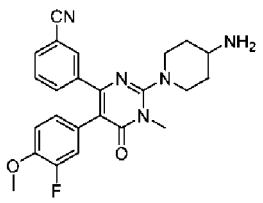
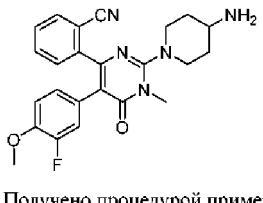
98	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	78 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.74 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 2.00 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =12.25 Гц, 2 H) 3.28 (br s., 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.44 - 3.54 (m, 2 H) 3.70 (m, 5 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 6.85 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 2 H) 7.01 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =10.61 Гц, 1 H) 7.79 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H) 8.11 (br s., 3 H).
99	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73 (d, <i>J</i> =11.37 Гц, 2 H) 2.00 (d, <i>J</i> =12.63 Гц, 2 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 3.29 (br s., 1 H) 3.43 (br s., 3 H) 3.48 (d, <i>J</i> =9.85 Гц, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 2 H) 7.00 (d, <i>J</i> =7.33 Гц, 2 H) 7.13 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.06 (br s., 3 H)
100	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.73 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 3.00 (br s., 2 H) 3.29 (br s., 1 H) 3.44 (s, 3 H) 3.48 (d, <i>J</i> =9.60 Гц, 2 H) 3.70 (br s., 2 H) 7.06 (d, <i>J</i> =7.33 Гц, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.41 (d, <i>J</i> =10.86 Гц, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 8.05 (br s., 3 H).
101	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	22 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.78 - 1.94 (m, 2 H) 2.13 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 3.10 (t, <i>J</i> =12.51 Гц, 2 H) 3.39 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 7.37 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 1 H) 7.57 (t, <i>J</i> =6.95 Гц, 1 H).

102	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	22 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 2.13 (d, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 3.11 (t, <i>J</i> =12.63 Гц, 2 H) 3.39 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.85 (d, <i>J</i> =13.64 Гц, 2 H) 6.89 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 7.23 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 1 H) 7.58 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H)
103	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	40 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.77 - 1.95 (m, 2 H) 2.13 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 3.12 (t, <i>J</i> =12.76 Гц, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.86 (d, <i>J</i> =13.64 Гц, 2 H) 6.78 (d, <i>J</i> =6.57 Гц, 2 H) 6.89 (t, <i>J</i> =9.22 Гц, 1 H) 7.24 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =10.11 Гц, 1 H) 7.62 (t, <i>J</i> =7.07 Гц, 1 H)
104	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	40 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.79 - 1.93 (m, 2 H) 2.12 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 3.11 (t, <i>J</i> =12.63 Гц, 2 H) 3.33 - 3.49 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.85 (d, <i>J</i> =13.64 Гц, 2 H) 6.87 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.25 (m, 3 H) 7.42 (d, <i>J</i> =10.36 Гц, 1 H) 7.60 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H)
105	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	82 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.79 - 1.92 (m, 2 H) 2.12 (d, <i>J</i> =11.62 Гц, 2 H) 3.05 - 3.29 (m, 5 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.80 - 3.94 (m, 2 H) 7.16 (d, <i>J</i> =7.58 Гц, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 3 H) 7.58 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H)

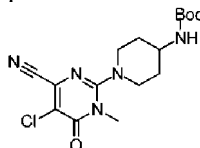
106	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	38 ¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- <i>d</i>): δ ppm 1.89 (d, <i>J</i> =11.12 Гц, 2 H) 2.16 (d, <i>J</i> =10.86 Гц, 2 H) 3.05 (t, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.71 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i> =8.34 Гц, 1 H) 7.10 (d, <i>J</i> =8.08 Гц, 2 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 8.31 (br. s., 1 H).
107	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	48 ¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ ppm 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 2.13 (d, <i>J</i> =12.13 Гц, 2 H) 3.12 (t, <i>J</i> =12.38 Гц, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (br. s., 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.84 (d, <i>J</i> =12.63 Гц, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 7.14 (d, <i>J</i> =7.58 Гц, 2 H) 7.23 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 1 H) 7.28 (d, <i>J</i> =7.83 Гц, 2 H) 7.34 (d, <i>J</i> =10.61 Гц, 1 H) 7.55 (t, <i>J</i> =7.20 Гц, 1 H).
108	 <p>Получено процедурой примера 13</p>	28 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.62 - 1.78 (m, 2 H) 2.00 (d, <i>J</i> =11.87 Гц, 2 H) 3.02 (t, <i>J</i> =12.00 Гц, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.76 (d, <i>J</i> =12.88 Гц, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.95 (br. s., 3 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> =11.12 Гц, 1 H).
109	 <p>Получено процедурой примера 13</p>	68 ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 4.92-4.95 (m, 2 H), 6.66 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H).

110	 <p>Получено процедурой примера 14</p>	52	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.40-1.41 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H).
111	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): 1.75-1.83 (m, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.68-3.74 (m, 5H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.28-7.45 (m, 2H), 8.38-8.44 (m, 2H).
112	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.09-1.17 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.79-6.97 (m, 3H), 7.13-7.27 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H).

113	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	31	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 1.06-1.17 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 3H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.97-7.20 (m, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H).
114	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	14	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 152-1.55 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.83-3.95 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 6.98-7.08 (m, 4H), 8.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.24 (m, 3H).
115	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	10	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.90-2.05 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H).
116	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.50-1.53 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.82-3.95 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60-3.69 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 8.17 (t, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H)
117	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	44	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1.62-1.68 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 6.36 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H).

118	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 3.13 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H)
119	 <p>Получено процедурой примера 1</p>	34	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ 1.70-1.74 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.95 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 3.23-3.24 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 2H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.40-7.59 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.34 (m, 3H).

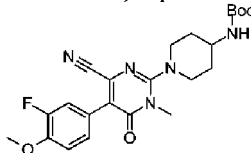
Получение 120А: трет-бутиловый сложный эфир [1-(5-хлор-4-циано-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты



Смесь N-[1-(5,6-дихлор-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-2-ил))(4-пиперидил)](трет-бутоксикарбоксамид) (2,4 г, 6,38 ммоль), Zn(CN)₂ (388 мг, 3,32 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (740 мг, 0,64 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 130°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 200 мг указанного продукта (9%).

[M+H] Рассчитано для C₁₆H₂₂ClN₃O₃ 368; получено 368.

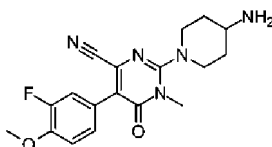
Получение 120В: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-циано-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира [1-(5-хлор-4-циано-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (200 мг, 0,54 ммоль), 3-фтор-4-метоксибензолбороновой кислоты (278 мг, 1,63 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (119 мг, 0,16 ммоль) и Na₂CO₃ (173 мг, 1,63 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали N₂ и перемешивали при 145°C в микроволновом облучении в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 110 мг требуемого продукта (45%).

[M+H] Рассчитано для C₂₃H₂₈FN₅O₄ 458; получено 458.

Пример 120: 2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбонитрил

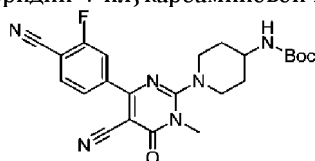


К смеси трет-бутилового сложного эфира (1-[4-циано-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль) в EA (5 мл) добавляли 5н. раствор HCl в EA (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением 85 мг указанного продукта в виде соли HCl (93%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.71-1.75 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.06 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.17-2.01 (m, 2H).

[M+H] Рассчитано для C₁₈H₂₀FN₅O₂ 358; получено 358.

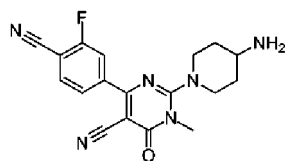
Получение 121А: трет-бутиловый сложный эфир {1-[5-циано-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты



Смесь трет-бутилового сложного эфира {1-[5-хлор-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (460 мг, 1 ммоль), Zn(CN)₂ (175 мг, 1,5 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 0,1 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали 4 ч при 150°C в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 150 мг указанного продукта в виде желтого твердого вещества (33%).

[M+H] Рассчитано для C₂₃H₂₅FN₆O₃ 453; получено 453.

Пример 121: 2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил

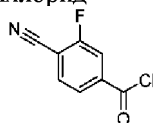


К смеси трет-бутилового сложного эфира {1-[5-циано-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]-пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (150 мг, 0,33 ммоль) в EA (5 мл) добавляли 5н. раствор HCl в EA (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением 120 мг указанного продукта в виде соли HCl (94%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.67-1.72 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 3H).

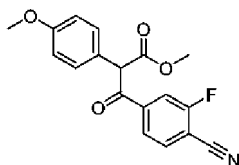
[M+H] Рассчитано для C₁₈H₁₇FN₆O 353; получено 353.

Получение 122А: 4-циано-3-фторбензоилхлорид



Смесь 4-циано-3-фторбензойной кислоты (2,0 г, 12,12 ммоль) в SOCl₂ (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и SOCl₂ удаляли в вакууме с получением 4-циано-3-фторбензоилхлорида (2,2 г, 99%). Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

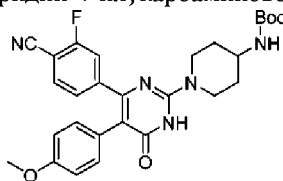
Получение 122В: метиловый сложный эфир 3-(4-циано-3-фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-3-оксопропионовой кислоты



К раствору (4-метоксифенил)уксусной кислоты (2,18 г, 12,12 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiHMDS (18,2 мл, 18,18 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор 4-циано-3-фторбензоилхлорида (2,2 г, 12 ммоль) в THF при -78°C, реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали всю ночь. Добавляли водный NH₄Cl и водный слой экстрагировали EA (3×). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме и остаток очищали ко-

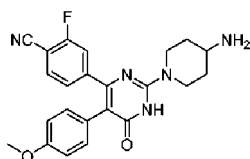
лоночной хроматографией на силикагеле (1:5, ЕА: РЕ) с получением 1,8 г (45%) указанного соединения. [M+H] Рассчитано для C₁₈H₁₄FNO₄ 328; получено 328.

Получение 122С: трет-бутиловый сложный эфир {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты



Смесь метилового сложного эфира 3-(4-циано-3-фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-3-оксопропионовой кислоты (1,8 г, 5,5 ммоль), трет-бутилового сложного эфира (1-карбамимидоилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты (2,6 г, 9,2 ммоль), DIEA (2,4 г, 18,3 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH и твердые вещества фильтровали с получением 100 мг (4%) указанного соединения. [M+H] Рассчитано для C₂₈H₃₀FN₅O₄ 520; получено 520.

Пример 122: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил



К раствору трет-бутилового сложного эфира {1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты (50 мг, 0,096 ммоль) в ЕА (10 мл) добавляли 5 М раствор HCl в ЕА и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 18 мг (40%) указанного соединения в виде гидрохлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.81-1.87 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.61-4.64 (m, 2H), 6.86 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.74 (s, 1H).

[M+H] Рассчитано для C₂₃H₂₂FN₅O₂ 420; получено 420.

II. Биологическая оценка.

Пример 1a: *in vitro* анализ ингибирования фермента LSD-1.

В данном анализе определяют способность тестируемого соединения ингибировать активность деметилазы LSD-1. Экспрессируемую *E. coli* полноразмерную LSD-1 человека (с номером доступа 060341) приобретали в Active Motif (№ по каталогу 31334).

Ферментативный анализ активности LSD-1 основывается на выявлении времяразрешенного флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (TR-FRET). Ингибиторные свойства соединений в отношении LSD-1 определяли в формате 384-луночного планшета при следующих условиях реакции: 0,1-0,5 нМ LSD-1, 50 нМ меченного H3K4me1-биотином пептида (Anaspec, № по каталогу 64355), 2 мкМ FAD в аналитическом буфере 50 мМ HEPES, pH 7,3, 10 мМ NaCl, 0,005% Brij35, 0,5 мМ ТСЕР, 0,2 мг/мл BSA. Продукт реакции определяли количественно с помощью TR-FRET после добавления реагента для выявления стрептавидина-аллофикоцианина Phycolink (Prozyme) и меченного европием антитела против немодифицированного лизина-4 гистона H3 (H3K4) (PerkinElmer) в присутствии ингибитора LSD-1, например, 1,8 мМ транилципромина гидрохлорида (2-PCPA) в буфере для выявления LANCE (PerkinElmer), до конечной концентрации 12,5 и 0,25 нМ соответственно.

Реакцию анализа выполняли в соответствии со следующей процедурой: 2 мкл смеси 150 нМ меченного H3K4me1-биотином пептида с 2 мкл серийно разбавленного тестируемого соединения при 11 концентрациях в 3% DMSO добавляли в каждую лунку планшета с последующим добавлением 2 мкл 0,3 нМ LSD-1 и 6 мкМ FAD для инициации реакции. Затем реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч и реакцию останавливали путем добавления 6 мкл 1,8 мМ 2-PCPA в буфере для выявления LANCE, содержащем 25 нМ стрептавидина-аллофикоцианина Phycolink и 0,5 нМ меченного европием антитела против немодифицированного H3K4. Ферментативную реакцию останавливали в течение 15 мин, если в планшете использовали 0,5 LSD-1. Планшеты считывали с помощью EnVision Multilabel Reader в режиме TR-FRET (возбуждение при 320 нм, испускание при 615 и 665 нм) после 1 ч инкубации при комнатной температуре. Вычисляли отношение (665/615) для каждой лунки и подбирали для определения константы ингибирования (IC₅₀).

Количественно определяли способность соединений, раскрываемых в настоящем документе, ингибировать активность LSD-1 и определяли соответствующее значение IC₅₀. В табл. 3 представлены значения IC₅₀ различных замещенных гетероциклических соединений, раскрываемых в настоящем документе.

Таблица 3

Пример химического синтеза	Название	LSD1 IC ₅₀ (мкМ)
1	4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-пиримидинил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил	A
2	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
3	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
4	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
5	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
6	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
7	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
8	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
9	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
10	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этилпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
11	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
12	2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A

13	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
14	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопентилэтинил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
15	[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-уксусная кислота	A
16	2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-ацетамид	A
17	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
18	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензофуран-5-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
19	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил	A
20	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
21	2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
22	4-[2-(2,8-диазаспиро[4.5]дец-8-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

23	4-{2-(4-аминопиперидил)-1-метил-6-оксо-5-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]гидропиримидин-4-ил}-2-фторбензолкарбонитрил	A
24	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
25	4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
26	4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(5-фтор-6-метокси(3-5,6-дигидропиридил))-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
27	4-[2-((3R)-3-аминопирролидинил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
28	4-[2-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
29	4-[2-((3S)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
30	4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
31	4-[2-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

32	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
33	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(1-метил(1H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
34	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-2-фторбензонитрил	A
35	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
36	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
37	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
38	4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
39	4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-циано-3-фторфенил)-3-метил-4-оксо-3-гидропиримидин-5-ил]бензойная кислота	B
40	{4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторфенил}-N-метилкарбоксамид	A

41	4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторбензамид	A
42	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-изондол-5-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
43	3-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]-бензойная кислота	C
44	4-{5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
45	4-{5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
46	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
47	2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-пиперазин-1-ил-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
48	4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
49	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-2'-диметиламино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиримидинил-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

50	5-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]-пиридин-2-карбоновой кислоты метиламид	A
51	2-фтор-4-{5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
52	2-фтор-4-{5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
53	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
54	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метил-(3S)-пирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
55	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпиперидин-4-ил-амино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
56	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
57	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
58	2-фтор-4-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A

59	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-диметиламино-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
60	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
61	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
62	4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
63	4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
64	4-[2-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
65	2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
66	4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
67	4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A

68	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
69	4-[2-(3-аминометилазетидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
70	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(3-метиламинометилазетидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
71	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
72	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
73	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индол-5-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
74	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
75	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
76	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

77	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1H-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
78	4-[2-((4R,3S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
79	4-[2-((4S,3R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
80	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2H-индазол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
81	4-[2'-диметиламино-2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиримидинил-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
82	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
83	4-[5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
84	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-5-(2H-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
85	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-дейтерированный метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

86	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-дейтерированный метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
87	2-фтор-4-[1-метил-2-[4-(метиламино)пиперидин-1-ил]-5-(1-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	A
88	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1H-индазол-5-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
89	4-[5-(4-аминофенил)-2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
90	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-[4-(метиламино)фенил]-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
91	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[3-фтор-4-(метиламино)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
92	4-[2-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
93	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
94	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
95	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-этоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

96	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
97	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	A
98	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
99	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
100	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
101	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
102	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
103	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
104	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,4-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
105	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(4-метилсульфонилфенил)-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

106	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-хлорфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
107	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(метоксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
108	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
109	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
110	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
111	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-3Н-пиримидин-4-он	B
112	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-гидроксифенил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3Н-пиримидин-4-он	D
113	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-фторфенил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3Н-пиримидин-4-он	B
114	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6-фенил-3Н-пиримидин-4-он	D
115	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-метил-6-пиридин-4-ил-3Н-пиримидин-4-он	C
116	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6-пиридин-4-ил-3Н-пиримидин-4-он	B
117	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-3-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-3Н-пиримидин-4-он	C
118	3-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	D
119	2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	D
120	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбонитрил	C
121	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил	B
122	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1Н-пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

Примечание: данные IC_{50} биохимического анализа обозначены в следующих диапазонах:

A: $\leq 0,10$ мкМ; B: $> 0,10$ мкМ - $\leq 1,0$ мкМ; C: $> 1,0$ мкМ - ≤ 10 мкМ; D: > 10 мкМ.

Пример 2: *in vitro* анализ ингибирования ферментов - селективность MAO.

Получали человеческие рекомбинантные белки моноаминоксидазы MAO-A и MAO-B. MAO ката-

лизируют окислительное деаминарование первичных, вторичных и третичных аминов. Для наблюдения ферментативной активности MAO и/или степени их ингибирования представляющим интерес ингибитором(ами) выполняли флуоресцентный скрининговый анализ (ингибирования). В качестве субстрата выбирали 3-(2-аминофенил)-3-оксопропанамин (кинурамина дигидробромид, Sigma Aldrich), нефлуоресцентное соединение. Кинурамин является неспецифическим субстратом для действия обеих MAO.

При воздействии окислительного деаминарования активностью MAO кинурамин превращается в 4-гидроксихинолин (4-HQ), получающийся в результате флуоресцентный продукт.

Активность моноаминоксидазы оценивали путем измерения превращения кинурамина в 4-гидроксихинолин. Анализы проводили в 96-луночных черных планшетах с прозрачным дном (Corning) в конечном объеме 100 мкл. Буфером для анализа служил 100 mM HEPES, pH 7,5. Каждый эксперимент выполняли в трех повторностях одного и того же эксперимента.

Вкратце, фиксированное количество MAO (0,25 мкг для MAO-A и 0,5 мкг для MAO-B) инкубировали на льду в течение 15 мин в реакционном буфере при отсутствии и/или в присутствии различных концентраций соединений, раскрываемых в настоящем документе (например, от 0 до 50 мкМ, в зависимости от силы ингибитора). Транилципромин (Biomol International) использовали в качестве контроля для ингибирования.

После окончания взаимодействия фермента(ов) с тестируемым соединением добавляли 60-90 мкМ кинурамина в каждую реакционную смесь для анализа MAO-B и MAO-A, соответственно, и реакционную смесь оставляли на 1 час при 37°C в темноте. Окислительное деаминарование субстрата останавливали путем добавления 50 мкл 2н. NaOH. За превращением кинурамина в 4-гидроксихинолин наблюдали с помощью флуоресценции (возбуждение при 320 нм, испускание при 360 нм) с использованием устройства для считывания микропланшетов (Infinite 200, Tecan). Использовали произвольные единицы для измерения уровней флуоресценции, продуцируемой при отсутствии и/или в присутствии тестируемого соединения.

Максимальную активность окислительного деаминарования получали путем измерения количества 4-гидроксихинолина, образуемого при деаминаровании кинурамина при отсутствии тестируемого соединения, и корректировали с учетом фоновой флуоресценции. Определяли K_i (IC_{50}) каждого ингибитора при $V_{max}/2$. Примеры химического синтеза 1-94, 101-106, 108-117 и 120-122 тестировали в описываемом выше анализе и обнаружили, что IC_{50} превышает 2 мкмоль.

Пример 3: клеточный анализ LSD-1 с использованием CD11b.

Для анализа ингибиторной эффективности LSD-1 в клетках выполняли анализ проточной цитометрии с использованием CD11b. Ингибирование LSD-1 индуцирует экспрессию CD11b в клетках THP-1 (AML), которую измеряли проточной цитометрией. Клетки THP-1 высевали при 100000 клеток/лунка в содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки среду RPMI1640 в 24-луночный планшет с конечным объемом 500 мкл на лунку. Тестируемые в отношении LSD-1 соединения серийно разводили в DMSO. Разведения добавляли в каждую лунку, соответственно, до конечной концентрации 0,2% DMSO. Клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 4 дней. По 250 мкл из каждой лунки переносили в лунку 96-луночного планшета с круглым дном. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин при 4°C в центрифуге Beckman Coulter Alogra 6KR в течение 5 мин. Среду удаляли, оставляя клетки на дне лунок. Клетки промывали в 100 мкл холодного HBSS (сбалансированного солевого раствора Хенкса) с 2% раствором BSA (альбумина бычьей сыворотки) и центрифугировали при 1200 об/мин, при 4°C в течение 5 мин. Промывочный раствор удаляли. Клетки повторно суспендировали в 100 мкл HBSS с 2% BSA, содержащим разбавление 1:15 конъюгированного с APC антитела мыши против CD11b (BD Pharmingen, № по каталогу 555751) и инкубировали на льду в течение 25 мин. Клетки центрифугировали и два раза промывали в 100 мкл HBSS с 2% BSA. После окончательного откручивания клетки повторно суспендировали в 100 мкл HBSS с 2% BSA, содержащим 1 мкг/мл DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндола). Затем клетки анализировали проточной цитометрией на устройстве BD FACSAria. Клетки анализировали на предмет экспрессии CD11b. Процент экспрессирующих CD11b клеток для каждой концентрации ингибитора использовали для определения кривой IC_{50} для каждого анализируемого соединения.

В табл. 4 представлены значения IC_{50} в клетках для различных замещенных гетероциклических соединений, раскрываемых в настоящем документе.

Таблица 4

Пример химического синтеза	Название	ТНР-1 (мкМ)	IC ₅₀
1	4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-пиримидинил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]бензонитрил	A	
2	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	
3	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	
4	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	
5	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	
6	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A	
7	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A	
8	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A	
9	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A	
10	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этилпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	B	
11	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	
12	2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A	

14	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопентилэтинил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
15	[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-уксусная кислота	C
16	2-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-6Н-пиримидин-1-ил]-ацетамид	A
18	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бензофуран-5-ил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
20	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
22	4-[2-(2,8-диазаспиро[4.5]дец-8-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
23	4-{2-(4-аминопиперидил)-1-метил-6-оксо-5-[6-(трифторметил)(3-пиридил)]гидропиримидин-4-ил}-2-фторбензолкарбонитрил	A
24	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2Н-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
25	4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A

26	4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(5-фтор-6-метокси(3-5,6-дигидропиридил))-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
27	4-[2-((3R)-3-аминопирролидинил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
29	4-[2-((3S)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
30	4-[2-((3R)-3-аминопиперидил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
31	4-[2-((3S)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
32	4-[2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
33	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(1-метил(1H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
34	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-2-фторбензонитрил	A
35	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

36	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
37	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2H-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]-2-фторбензолкарбонитрил	A
38	4-[2-(4-аминопиперидил)-5-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
40	{4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторфенил}-N-метилкарбоксамид	B
41	4-[2-(4-аминопиперидил)-6-(4-цианофенил)-3-метил-4-оксо(3-гидропиримидин-5-ил)]-2-фторбензамид	B
42	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-изондол-5-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
44	4-{5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	B
45	4-{5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	B
46	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

47	2-фтор-4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-пиперазин-1-ил-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	В
48	4-[5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	В
49	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-2'-диметиламино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиримидинил-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
50	5-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(4-циано-3-фторфенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил]-пиридин-2-карбоновой кислоты метиламид	А
51	2-фтор-4-{5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3S)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	В
52	2-фтор-4-{5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-[(3R)-(пирролидин-3-илметил)-амино]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	В
53	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-2-(пиперидин-4-иламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	В
54	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метил-(3S)-пирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	А
55	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпиперидин-4-ил-амино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	В

56	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(метилпирролидин-3-илметиламино)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
57	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
58	2-фтор-4-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламнопиперидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
59	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-диметиламинофенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
60	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-(6-пирролидин-1-ил-пиридин-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
61	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
62	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
63	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
64	4-[2-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B

65	2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
66	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
67	4-[2-[1,4]diazепан-1-ил-5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
68	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
69	4-[2-(3-аминометилазетидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
70	2-фтор-4-[5-(4-метоксифенил)-1-метил-2-(3-метиламинометилазетидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
71	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
72	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
73	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индол-5-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

74	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
75	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
76	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
77	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
78	4-[2-((4R,3S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
79	4-[2-((4S,3R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
80	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	А
81	4-[2'-диметиламино-2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[5,5']бипиримидинил-4-ил]-2-фторбензонитрил	В
82	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	В

83	4-[5-(6-диметиламинопиридин-3-ил)-1-метил-2-(4-метиламинопиридин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
84	4-[2-(4-диметиламинопиридин-1-ил)-5-(2H-индазол-6-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
85	4-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-дейтерированный метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
86	4-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-(3-фтор-4-дейтерированный метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
87	2-фтор-4-[1-метил-2-[4-(метиламино)пиридин-1-ил]-5-(1-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	A
88	4-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-(1H-индазол-5-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
89	4-[5-(4-аминофенил)-2-(4-аминопиридин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
90	4-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-1-метил-5-[4-(метиламино)фенил]-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
91	4-[2-(4-аминопиридин-1-ил)-5-[3-фтор-4-(метиламино)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

92	4-[2-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
93	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этокси-5-фторпиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
94	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
95	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-этоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
96	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
97	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]бензонитрил	A
98	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
99	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
100	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
101	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

102	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
103	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
104	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,4-дифторфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
105	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(4-метилсульфонилфенил)-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
106	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-хлорфенил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
107	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[4-(метоксиметил)фенил]-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
108	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
110	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-циклопропилметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	B
111	2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-3Н-пиримидин-4-он	B
122	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-6-оксо-1Н-пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

Примечание: данные IC₅₀ клеточного анализа обозначены в следующих диапазонах:

A: ≤ 0,10 мкМ;

B: > 0,10 мкМ- ≤ 1,0 мкМ;

C: > 1,0 мкМ- ≤ 10 мкМ;

D: > 10 мкМ.

Пример 4. Анализ пролиферации линии позитивных по AML клеток Kasumi-1 (клеточный анализ с использованием MTS).

Колориметрический клеточный анализ выполняли для оценивания способности низкомолекулярных ингибиторов LSD-1 действовать на пролиферацию общепринятой линии позитивных по AML раковых клеток Kasumi-1.

Предпосылки анализа.

Показали, что белок LSD-1 играет ключевую роль в биологии ряда типов рака, в том числе SCLC и AML. Для демонстрации ингибирования LSD-1 низкомолекулярными соединениями в качестве потенциальной противораковой терапии выполняли анализ для измерения степени ингибирования пролиферации общепринятой линии позитивных по AML раковых клеток.

Принцип анализа.

Данный клеточный анализ с использованием MTS представлял собой 7-дневный выполняемый в планшетах колориметрический анализ, при котором определяли количество заново образованного NADH в присутствии и отсутствии тестируемого соединения. Эти уровни NADH использовали как показатель количественного определения пролиферации раковых клеток.

Способ анализа.

Общепринятую линию раковых клеток Kasumi-1 с подтвержденной мутацией p53 приобретали в Американской коллекции типовых культур (ATCC) и пересевали по стандартной методике в соответствии с опубликованными ATCC протоколами. Для стандартного анализа эти клетки высевали с плотностью 20000 клеток на 96 лунок. Через 24 ч после посева в клетки добавляли разбавленное при 11 концентрациях тестируемое соединение с диапазонами конечной концентрации от 100 мкМ до 2,0 нМ. Клетки инкубировали в присутствии соединения в течение 168 ч при 37°C, 5% CO₂. В конце периода инкубации данного соединения удаляли 80 мкл среды и добавляли 20 мкл раствора CellTiter 96® AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). Клетки инкубировали до достижения OD₄₉₀ > 0,6. Значе-

ния IC_{50} вычисляются с использованием комплекта программного обеспечения IDBS XLfit и включают вычитание фоновых значений OD490, а также нормализацию к DMSO в качестве контролей.

В табл. 5 представлены значения IC_{50} различных замещенных гетероциклических соединений, раскрываемых в настоящем документе, в отношении клеток Kasumi-1.

Таблица 5

Пример химического синтеза	Название	Kasumi-1 IC_{50} (мкМ)
1	4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-пиримидин-1,6-дигидропиримидин-4-ил)бензонитрил	A
3	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
4	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	B
5	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
6	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
7	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
8	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

9	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
24	4-[2-(4-аминопиперидил)-1-метил-5-(2-метил(2Н-индазол-5-ил))-6-оксогидропиримидин-4-ил]бензолкарбонитрил	A
34	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-2-фторбензонитрил	A
35	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
36	4-{2-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-метил-6-оксо-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,6-дигидропиримидин-4-ил}-бензонитрил	A
65	2-фтор-4-[1-метил-2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-бензонитрил	A
66	4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
71	4-[2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A
88	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1Н-индазол-5-ил)-1-метил-6-оксопиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил	A

Пример 5: *in vivo* исследование ксенотрансплантации - ксенотрансплантат MCF-7.

Гранулы с замедленным высвобождением, содержащие 0,72 мг 17-β эстрадиола, имплантировали подкожно мышам *nu/nu*. Клетки MCF-7 выращивали на RPMI, содержащей 10% FBS, при 5% CO₂, 37°C. Клетки откручивали и повторно суспендировали в 50% RPMI (бессывороточной) и 50% матригеля при 1×10⁷ клеток/мл. Клетки MCF-7 вводили подкожной инъекцией (100 мкл/животное) в правый бок через 2-3 суток после имплантации гранул и дважды в неделю контролировали объем опухоли (длина × ширина²/2). При достижении опухолями среднего объема ~200 мм³ животных рандомизировали и начинали лечение. Животных обрабатывали средой или соединением ежедневно в течение 4 недель. Объем опухоли и массу тела контролировали дважды в неделю на протяжении исследования. В конце периода лечения забирали образцы плазмы и опухоли для фармакокинетических и фармакодинамических анализов соответственно.

Пример 6: *in vivo* исследование ксенотрансплантации - ксенотрансплантат LNCaP.

Клетки LNCaP со стабильным нокадауном LSD-1 (клетки shLSD-1) или контрольные клетки (такие как клетки shNTC) инокулировали в боковую часть спины бестимусным мышам подкожной инъекцией (такой как 3×10⁶ клеток в 100 мкл 50% RPMI 1640/BD матригеля). Массу мыши и размер опухоли измеряли один раз в неделю и устанавливали объем опухоли с использованием формулы (7i/6)(L×W), в которой L=длина опухоли, а W=ширина опухоли. Применяли двухвыборочный t-критерий для определения статистических различий в среднем объеме опухоли у двух групп.

Немодифицированные клетки LNCaP инокулировали путем подкожной инъекции в боковую часть спины бестимусным мышам (такой как 3×10⁶ клеток в 100 мкл 50% RPMI 1640/BD матригеля). Через три недели мышам один раз в сутки вводили внутривентральной инъекцией воду (контроль), паргиллин (0,53 или 1,59 мг; 1 или 3 мМ конечной концентрации, при условии 70% биодоступности), или XB154 (4 или 20 мкг; 1 или 5 мкМ конечной концентрации, при условии 70% биодоступности) или обрабатывали тестируемым соединением (5 мг/кг каждую неделю или 10 мг/кг каждую неделю). Лечение продолжали три недели, в течение которых измеряли массу мыши и объем опухоли, как указано выше.

Клетки shLSD-1, LNCaP или контрольные клетки вводили инъекцией бестимусным мышам, как

указано выше. Через три недели мышей внутривентриально обрабатывали 2,6 мкг митомицина С (с предусматриваемой конечной концентрацией 1 мкМ, при условии 40% биодоступности), олапарибом (например, приблизительно 0,5-25 мг/кг) или средой один раз в сутки в течение трех недель. В других примерах немодифицированные клетки LNCaP вводили инъекцией бестимульным мышам, как указано выше.

Через три недели мышей обрабатывали тестируемыми соединениями или средой, как указано выше, с ММС или олапарибом. Лечение продолжали три недели, в течение которых измеряли массу мышцы и объем опухоли, как указано выше.

Снижение объема опухоли по сравнению с контролем у мышей, инъецированных клетками shLSD-1, указывает на то, что ингибирование LSD-1 снижает размер опухоли *in vivo*.

Подобным образом, снижение объема опухоли по сравнению с контролем у мышей, инъецированных клетками LNCaP и обработанных соединением, раскрываемым в настоящем документе, указывает на то, что ингибирование LSD-1 снижает размер опухоли *in vivo*. Наконец, снижение объема опухоли у мышей, инъецированных клетками LNCaP и обработанных соединением, раскрываемым в настоящем документе, с олапарибом, по сравнению с мышами, обработанными соединением, раскрываемым в настоящем документе, отдельно, указывает на то, что ингибирование LSD-1 и ингибирование PARP снижает рост опухоли *in vivo*.

Собранную ткань ксенотрансплантата проверяли на предмет доказательства ингибирования LSD-1. Ее оценивали с помощью вестерн-блоттинга для исследования общих уровней гистоновых меток 2МК4 и 2МК9, экспрессии генов FA/BRCA, убиквитинирования FANCD2 и уровней белка LSD-1 в случаях клеток shRNA. Снижение одного или нескольких из данных параметров указывает на эффективное ингибирование LSD 1. Кроме того, оценивали эффекты репарации повреждения ДНК с окрашиванием на предмет H2AX.

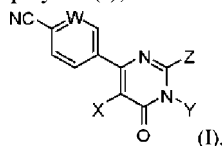
III. Получение фармацевтических дозированных форм.

Пример 1: пероральная таблетка.

Таблетку получали путем смешивания 48% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 45% по массе микрокристаллической целлюлозы, 5% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 2% по массе стеарата магния. Таблетки получили путем прямого прессования. Обеспечивали общую массу прессованных таблеток 250-500 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль



где W представляет собой C-H или C-F;

X представляет собой водород, галоген, -CN, C₂алкинил, необязательно замещенный C₃циклоалкилом, C₅карбоцикллил-C₂алкинил, C₆арил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным OH или OMe, метоксигруппой, этоксигруппой, CF₃ группой, карбоксилем, карбоксамидом, амином, NMe₂, OCD₃, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OMe или -SO₂Me, или моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил, содержащий кислород или азот и необязательно замещенный оксогруппой, NMe₂, C₁-C₂-алкилом, необязательно замещенным CF₃, метоксигруппой, этокси группой, трифторметилом, карбоксамидом или N-присоединенным C₄гетероцикллилом, содержащим азот или кислород;

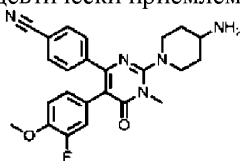
Y представляет собой водород, CD₃, C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный COOH, CO(NH₂) или OH, или C₃циклоалкил(C₁-C₃)алкил;

Z выбран из N-присоединенного C₃-C₈-гетероцикллила, содержащего азот и необязательно замещенного галогеном, NHMe, NMe₂, амином, метилом, необязательно замещенным NHMe или NH₂, -N(R)-C₃гетероцикллила, содержащего азот, и -N(R)-C₄гетероцикллила(C₁-C₃)алкила, содержащего азот; и

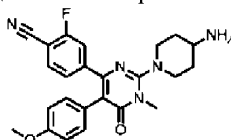
R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой C-H.
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой C-F.
4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой водород.
5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой галоген.
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C₂алкинил.
7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C₃карбоцикллил-C₂алкинил.

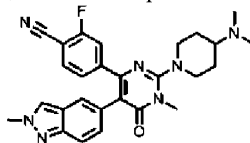
8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C₆арил или моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил.
9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой фенил.
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил.
11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где моноциклический или бициклический C₃-C₈-гетероарил выбран из пиридинила, пиразолила или индазолила.
12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(H)-C₄гетероцикллил(C₁-C₃)алкил.
13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(Me)-C₄гетероцикллил(C₁-C₃)алкил.
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(R)-C₄гетероцикллил-C₁алкил.
15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикллил.
16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикллил представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный N-присоединенный гетероцикллил.
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикллил представляет собой 6-членный N-присоединенный гетероцикллил.
18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где N-присоединенный C₃-C₈-гетероцикллил представляет собой пиперидин.
19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где пиперидин представляет собой 4-аминопиперидин.
20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой водород.
21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой C₁-C₃-алкил.
22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где C₁-C₃-алкил представляет собой метильную группу.
23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



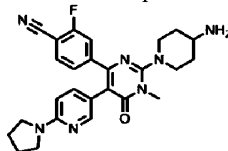
24. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



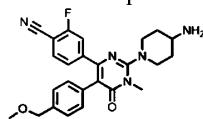
25. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



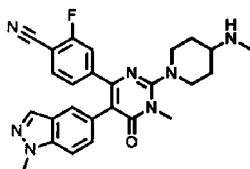
26. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



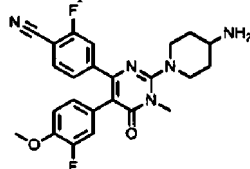
27. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



28. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



30. Фармацевтическая композиция для ингибирования лизин-специфической деметилазы-1 для лечения острого миелоидного лейкоза, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

31. Способ регуляции генной транскрипции в клетке, включающий ингибирование активности лизин-специфической деметилазы-1 путем воздействия на фермент лизин-специфическую деметилазу-1 соединением формулы (I) по любому из пп.1-29.

32. Способ лечения острого миелоидного лейкоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемой соли.

