



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 241/20 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*A61K 31/454* (2006.01)*A61K 31/4965* (2006.01)*A61K 31/497* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009148673/04, 25.06.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

27.06.2007 US 60/946,415

08.10.2007 US 60/978,167

18.02.2008 US 61/029,444

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2011 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 20.04.2013 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005/054230 A, 16.06.2005. HENSON G.
J. Inhibitors of p38 kinase. EXPERT OPINION ON
THERAPEUTIC PATENTS. INFORMA
HEALTHCARE. 01.01.1997, p.729-733. RU
2181360 C2, 20.04.2002.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.01.2010(86) Заявка РСТ:
GB 2008/050491 (25.06.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/001132 (31.12.2008)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

БРАФ Стивен (GB),

ЭВАНС Ричард (GB),

ЛУКЕР Тимоти Дж. (GB),

РАУБО Пиотр (GB)

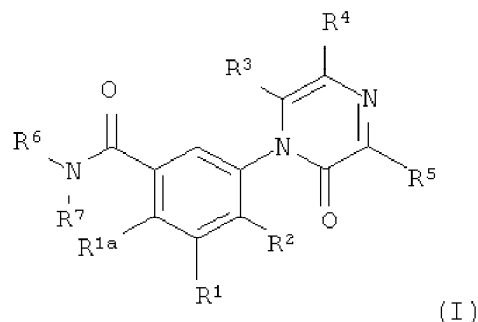
(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
производным пиразинона формулы (I):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в п.1 формулы изобретения. Кроме того, изобретение описывает кристаллическую форму, соединения формулы I, применение соединения формулы I в изготовлении лекарственного средства для лечения хронического обструктивного

заболевания легких, а кроме того, описана фармацевтическая композиция и фармацевтический продукт. Также описаны способы их получения соединения формулы I. Технический результат - получены и описаны новые соединения, которые могут найти свое применение в терапии. 9 н. и 11 з.п. ф-лы, 334 пр., 15 табл., 12 ил.

RU 2 4 7 9 5 8 0 C 2

RU 2 4 7 9 5 8 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 241/20 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*A61K 31/454* (2006.01)*A61K 31/4965* (2006.01)*A61K 31/497* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009148673/04, 25.06.2008**(24) Effective date for property rights:
25.06.2008

Priority:

(30) Convention priority:
27.06.2007 US 60/946,415
08.10.2007 US 60/978,167
18.02.2008 US 61/029,444(43) Application published: **10.08.2011 Bull. 22**(45) Date of publication: **20.04.2013 Bull. 11**(85) Commencement of national phase: **27.01.2010**(86) PCT application:
GB 2008/050491 (25.06.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/001132 (31.12.2008)Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):

BRAF Stiven (GB),
EhVANS Richard (GB),
LUKER Timoti Dzh. (GB),
RAUBO Piotr (GB)

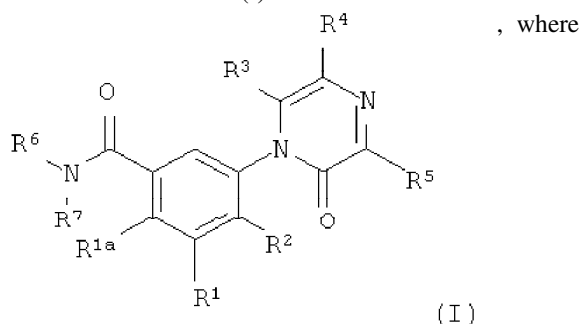
(73) Proprietor(s):

AstraZeneka AB (SE)(54) **PYRAZINONE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN TREATMENT OF LUNG DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to pyrazinone derivatives of formula (I):



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R and R^7 are as defined in claim 1 of the invention. The invention also describes a crystalline form, compounds of formula I, use of the compound of formula I in producing a medicinal agent for treating chronic obstructive pulmonary disease. A pharmaceutical composition and a pharmaceutical product are also described. Methods of obtaining compounds of formula I are also described.

EFFECT: novel compounds which can be used in therapy are obtained and described.

20 cl, 334 ex, 15 tbl, 12 dwg

Настоящее изобретение относится к производным пиразинона, способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в терапии.

5 Главная функция легких подразумевает уязвимую структуру с огромным воздействием на нее окружающей среды, включая загрязнители, микробы, аллергены и канцерогены. Факторы хозяина, являющиеся следствием взаимодействия выбора образа жизни и генетического состава, влияют на реакцию на это воздействие. Повреждение или инфекция легких может приводить к разнообразным заболеваниям
10 дыхательной системы (или респираторным заболеваниям). Некоторые из этих заболеваний имеют большое значение для общественного здоровья. Респираторные заболевания включают в себя острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), профессиональное заболевание легких, рак легких, туберкулез, фиброз, пневмокониоз, пневмонию, эмфизему, хроническое
15 обструктивное заболевание легких (COPD) и астму.

Наиболее распространенным респираторным заболеванием является астма. Астму обычно определяют как воспалительное расстройство дыхательных путей с клиническими симптомами, возникающими вследствие периодической обструкции
20 дыхательных путей. Клинически она характеризуется приступами стридора, одышки и кашля. Это хроническое расстройство, приводящее к потере трудоспособности, которое, по-видимому, становится все более распространенным и тяжелым. По оценкам 15% детского и 5% взрослого населения развитых стран страдают от астмы. Поэтому терапия должна быть направлена на контролирование симптомов, с тем
25 чтобы сделать возможной нормальную жизнь и в то же время обеспечить основу для лечения основного воспаления.

COPD представляет собой термин, который относится к большой группе заболеваний легких, которые могут препятствовать нормальному дыханию.
30 Современные клинические руководства определяют COPD как болезненное состояние, характеризующееся ограничением потока воздуха, которое не является полностью обратимым. Ограничение потока воздуха является обычно прогрессирующим и ассоциировано с аномальным воспалительным ответом легких на вредные частицы и газы. Наиболее важным источником таких частиц и газов, по
35 крайней мере в западном мире, является табачный дым. Пациенты с COPD имеют различные симптомы, включая кашель, удушье и чрезмерную продукцию мокроты; такие симптомы возникают вследствие дисфункции целого ряда клеточных компартментов, включая нейтрофилы, макрофаги и эпителиальные клетки. Два
40 наиболее важных состояния, подпадающих под COPD, представляют собой хронический бронхит и эмфизему.

Хронический бронхит представляет собой долговременное воспаление бронхов, которое вызывает усиленную продукцию слизи и другие изменения. Симптомы
45 пациентов включают кашель и выделение мокроты. Хронический бронхит может приводить к более частым и тяжелым респираторным инфекциям, сужению и закупорке бронхов, затрудненному дыханию и инвалидности.

Эмфизема представляет собой хроническое заболевание легких, которое влияет на альвеолы и/или окончания мельчайших бронхов. Легкое теряет свою эластичность, и
50 поэтому эти области легких расширяются. Эти расширенные области удерживают застойный воздух и не обменивают его эффективно на свежий воздух. Это приводит к затрудненному дыханию и может приводить к недостаточной доставке кислорода в кровь. Основным симптомом у пациентов с эмфиземой является одышка.

Терапевтические агенты, используемые при лечении респираторных заболеваний, включают в себя кортикостероиды. Кортикостероиды (также известные как глюкокортикостероиды или глюкокортикоиды) представляют собой сильнодействующие противовоспалительные агенты. Хотя точный механизм их действия не ясен, конечный результат лечения кортикостероидами представляет собой уменьшение количества, активности и перемещения воспалительных клеток в бронхиальную подслизистую оболочку, что приводит к уменьшенной реактивности дыхательных путей. Кортикостероиды также могут вызывать уменьшенные шеддинг эпителиальной выстилки бронхов, проницаемость сосудов и секрецию слизи. Хотя лечение кортикостероидами может давать важные преимущества, эффективность этих агентов часто далека от удовлетворительной, в частности при COPD. Более того, хотя применение стероидов может приводить к терапевтическим эффектам, желательно иметь возможность использовать стероиды в малых дозах для минимизации возникновения и тяжести нежелательных побочных эффектов, которые могут быть связаны с регулярным введением. Последние исследования также подчеркнули проблему приобретения устойчивости к стероидам среди пациентов, страдающих от респираторных заболеваний. Например, было обнаружено, что курильщики с астмой нечувствительны к кратковременной ингаляционной кортикостероидной терапии, но различие в ответе между курильщиками и некурильщиками, по-видимому, уменьшается при высокой дозе вдыхаемого кортикостероида (Tomlinson et al., Thorax 2005;60:282-287).

Еще один класс терапевтических агентов, используемых при лечении респираторных заболеваний, представляет собой бронходилататоры. Бронходилататоры могут быть использованы для облегчения симптомов респираторных заболеваний путем расслабления бронхиальных гладких мышц, уменьшения обструкции дыхательных путей, уменьшения чрезмерного расширения легких и уменьшения одышки. Типы бронходилататоров в клиническом применении включают в себя агонисты β_2 -адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов и метилксантины. Бронходилататоры в основном прописывают для симптоматического облегчения и считают, что они не изменяют естественное течение респираторных заболеваний.

Серин/треонинкиназа p38 является членом стресс- и митоген-активируемого протеинкиназного семейства (SAPK/JAPK) и участвует в межклеточных сигнальных каскадах, вовлеченных в различные ответы, связанные с воспалительными процессами. Как известно, существуют четыре изоформы киназы p38, идентифицированные как p38 α , p38 β , p38 γ и p38 δ .

Путь p38 активируется стрессом (включающим табачный дым, инфекции или продукты окисления) и провоспалительными цитокинами (например, IL-1 или TNF- α) и вовлечен в индукцию цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, и матриксной металлопротеазы бактериальным липополисахаридом (LPS). Активация p38 посредством двойного фосфорилирования thr¹⁸⁰ и tyr¹⁸², расположенных в активационной петле, достигается с помощью двух расположенных выше (в пути) киназ MAP-киназы с двойной специфичностью (МКК): МКК3 и МКК6. В свою очередь, p38 фосфорилирует многочисленные мишени, включающие другие киназы и транскрипционные факторы. Кроме влияния на транскрипцию, p38 вовлечен в контроль стабильности мРНК нескольких цитокинов, включающих TNF- α , IL-3, IL-6 и IL-8. Таким образом, через этот каскад киназа p38, как полагают, играет значительную роль в контроле транскрипции и трансляции, ответственных за

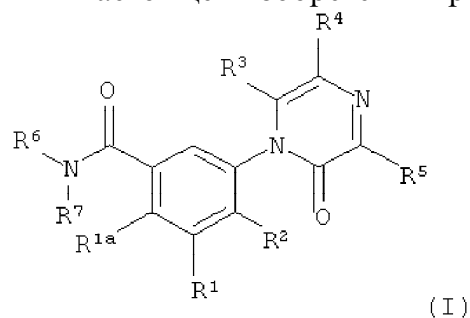
индукцию провоспалительных генов и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , из клеток. Этот механизм был подтвержден исследованием эффектов ингибирования фермента киназы p38 при хроническом воспалении и артрите (Kumar et al., Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2: 717-725). В частности, ингибиторы киназы p38 были описаны в качестве потенциальных агентов для лечения ревматоидного артрита.

В дополнение к связям между активацией p38 и хроническим воспалением и артритом также существуют данные, описывающие роль p38 в патогенезе заболеваний дыхательных путей, в частности COPD и астмы. Стрессовые стимулы (включающие табачный дым, инфекции или продукты окисления) могут вызывать воспаление в легочной среде. Ингибиторы p38, как было показано, ингибируют LPS и овалбумин-индуцированные TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-4, IL-5 и IL-13 дыхательных путей (Haddad et al., Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715; Underwood et al., Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895; Duan et al., 2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571; Escott et al., Br J Pharmacol., 2000, 131, 173; Underwood et al., J Pharmacol Exp Ther. 293, 281). Более того, они значительно ингибируют нейтрофилию и высвобождение MMP-9 в моделях с использованием LPS, озона или сигаретного дыма. Существует также значительный объем доклинических данных, подчеркивающих потенциальные преимущества ингибирования киназы p38, которое могло бы быть важным в легком (Lee et al. Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Таким образом, терапевтическое ингибирование активации p38 может иметь значение в регуляции воспаления дыхательных путей. Эффективность ожидается в том случае, если ингибиторы киназы p38 вводят либо местно в легкое (например, посредством ингаляции и интраназальной доставки), либо системными путями (например, посредством пероральной, внутривенной и подкожной доставки).

Конкретный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые готовят таким образом, чтобы обеспечить локальное введение соединений, описанных в данной заявке, в легкое. Преимущества, связанные с такой ингаляционной доставкой лекарственного средства, включают в себя большую площадь поверхности легкого для абсорбции дозы; быструю абсорбцию лекарственного средства, быстрое начало действия; избегание желудочно-кишечного тракта и пресистемного метаболизма, меньшую дозу и уменьшенные побочные эффекты.

Известные ингибиторы киназы p38 были описаны G. J. Hanson в Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733, J Hynes et al. Current Topics in Medicinal Chemistry 2005, 5, 967-985, C Dominguez et al. в Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



где:

R^1 , R^{1a} и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галогено, CF_3 и CN;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галогено, OH, NR^8R^9 , CF_3 , CN, арила, гетероарила и $CONR^{10}R^{11}$, где указанный (C_1-C_6) алкил и указанный (C_1-C_6) алкокси независимо возможно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из OH, (C_1-C_3) алкокси, $NR^{12}R^{13}$, $S(O)_pR^{55}$ и галогено;

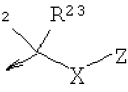
R^5 выбран из H, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, (C_3-C_7) циклоалкила, $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$, $S(O)_pR^{16}$, $SO_2NR^{16}R^{17}$, CH_2R^{16} и OR^{16} ;

R^6 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила, группы $-(C_3-C_7)$ циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, гетероарила и арила; где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен галогено или OH;

R^7 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила и арила; или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{18} , S и O;

R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{19} , S и O;

R^{14} и R^{15} выбраны из H и (C_1-C_6) алкила; или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу ($C=O$);

R^{16} выбран из H, арила, (C_3-C_7) циклоалкила и R^{22} , где указанный $(C_3-$

$C_7)$ циклоалкил возможно может быть замещен арильной группой;

R^{17} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила и (C_3-C_7) циклоалкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и $NR^{20}R^{21}$;

R^{22} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, $NR^{29}R^{30}$, гетероциклоалкила и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^{28} ; и где указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галогено, CF_3 и OH;

R^{23} выбран из H и (C_1-C_6) алкила;

или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой связь или группу $(CR^{24}R^{25})_n$

R^{24} и R^{25} независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, гетероциклоалкила и $NR^{39}R^{40}$; или R^{24} и R^{25} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовать гетероциклоалкильное кольцо;

Z представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, где указанное арильное или гетероарильное кольцо замещено R^{26} и R^{27} ;

R^{26} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, арила, О-арила, галогено,

гетероциклоалкила, О-гетероциклоалкила, гетероарила, О-гетероарила, циклоалкила, О-циклоалкила, $S(O)_pR^{34}$, $NR^{34}R^{35}$ и $CONR^{34}R^{35}$, где указанный (C_1 - C_6)алкил или указанный (C_1 - C_6)алкокси возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогено, ОН, гетероциклоалкила или $NR^{34}R^{35}$;

R^{27} выбран из Н, галогено и (C_1 - C_6)алкила, где указанный (C_1 - C_6)алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами галогено;

или R^{26} и R^{27} вместе могут образовать группу метилendiокси при присоединении к соседним атомам углерода арильного или гетероарильного кольца;

в каждом случае R^{28} независимо выбран из $NR^{29}R^{30}$, галогено, CH_2CF_3 , CF_3 , гетероциклоалкила, (C_1 - C_6)алкокси, OR^{36} , $COOR^{42}$, $CONR^{31}R^{32}$ и $SC_2NR^{37}R^{38}$;

R^{29} и R^{30} независимо выбраны из Н, (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_7)циклоалкила, SO_2R^{41} и $C(O)R^{41}$, где указанный (C_1 - C_6)алкил возможно может быть замещен ОН, $NR^{56}R^{57}$ или гетероциклоалкилом;

R^{31} и R^{32} независимо выбраны из Н, (C_1 - C_6)алкила и (C_3 - C_7)циклоалкила; или R^{31} и R^{32} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{33} , S и O;

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из Н, (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_7)циклоалкила, С-связанного гетероциклоалкила и группы $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил, где указанный (C_1 - C_6)алкил возможно может быть замещен ОН, галогено, (C_1 - C_6)алкокси, $NR^{58}R^{59}$, $C(O)OH$ и гетероциклоалкилом; или R^{34} и R^{35} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

R^{36} выбран из Н, (C_1 - C_6)алкила и гетероциклоалкила, где указанный (C_1 - C_6)алкил возможно может быть замещен гетероциклоалкилом;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} и R^{42} независимо выбраны из Н и (C_1 - C_6)алкила;

m равно 0 или 1;

n равно 1 или 2;

в каждом случае p независимо выбран из 0, 1 или 2;

циклоалкил представляет собой неароматическое карбоциклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное циклоалкильное кольцо возможно содержит, где это возможно, до 2 двойных связей; и где, если не указано иное, указанный циклоалкил возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, ОН, CN, CF_3 , галогено и $NR^{43}R^{44}$;

гетероциклоалкил представляет собой С-связанное или N-связанное 3-9-членное неароматическое, моно- или бициклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной или гетероарильной группой, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит:

1 или 2 атома NR^{45} , или

один атом N-, или

один атом N- и один NR^{45} , или

один атом N-, один NR^{45} и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом N- и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом S, или
один атом O;

возможно содержащее, где это возможно, 1 или 2 двойные связи; и возможно замещенное по атому углерода 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогено, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, двухвалентного заместителя -OCH₂CH₂O- (где концевые атомы кислорода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), двухвалентного заместителя -CH₂NHCH₂- (где концевые атомы углерода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенильной группы и арила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен арилом, (C₁-C₆)алкокси или OH; и где каждая арильная группа возможно может быть замещена (C₁-C₆)алкокси (который, в свою очередь, возможно может быть замещен NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)алкилом, OH, CF₃ и галогено;

арил представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 6 или 10 атомов углерода; где, если не указано иное, указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, галогено, CN, CF₃ и NR⁴⁸R⁴⁹;

гетероарил представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N и возможно атом NR⁵⁰, или один атом NR⁵⁰ и атом S или O, или один атом S, или один атом O; где, если не указано иное, указанный гетероарил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, галогено, CN, CF₃ и NR⁵¹R⁵²;

R⁴⁵ выбран из H, (C₁-C₆)алкила, групп C(O)(C₁-C₆)алкил, C(O)O(C₁-C₆)алкил и арила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно замещен группой, выбранной из (C₁-C₃)алкокси, OH, галогено, гетероциклоалкила и NR²⁹R³⁰; и где указанный C(O)O(C₁-C₆)алкил возможно замещен арильной группой;

R⁵⁰ выбран из H, (C₁-C₆)алкила и группы C(O)O(C₁-C₆)алкил, где указанный C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C₁-C₃)алкокси, OH, галогено, (C₃-C₆)циклоалкила и NR⁵³R⁵⁴;

каждый из R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ и R⁵⁹ независимо выбран из H и (C₁-C₆)алкила;

R⁵⁸ выбран из H и (C₁-C₆)алкила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C₁-C₃)алкокси и OH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено пролекарство соединения формулы (I), как определено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен N-оксид соединения формулы (I), как определено в данной заявке, или пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

Будет понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, например гидратированной, а также несольватированной формах. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие сольватированные формы.

Настоящее изобретение также включает следующие воплощения и их комбинации.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение

формулы (I), где R^1 , R^{1a} и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила, галогено и CF_3 .

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение
5 формулы (I), где R^1 , R^{1a} и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила, F и Cl.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 и R^{1a} независимо выбраны из H, F и Cl и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила, F и Cl.

10 В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 и R^{1a} представляют собой H и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила, F и Cl.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 и R^{1a} представляют собой H и R^2 представляет собой метил.

15 В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 , R^{1a} и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 и R^{1a} независимо выбраны из H и F и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила и F.

20 В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^1 и R^{1a} представляют собой H и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила и F.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H, R^1 представляет собой F и R^2
25 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H, R^1 представляет собой F и R^2 представляет собой метил.

30 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H и R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила, галогено и CF_3 .

35 В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H и R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F.

40 В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H, R^1 выбран из H и F и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила и F.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H, R^1 представляет собой H и R^2 выбран из
45 (C_1-C_4) алкила и F.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{1a} представляет собой H, R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой метил.

50 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^3 и R^4 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, Br, Cl, F, CN, арила и $CONR^{10}R^{11}$, где указанный (C_1-C_4) алкил и указанный (C_1-C_4) алкокси независимо возможно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо

выбранными из $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ и галогено.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^3 представляет собой H и R^4 выбран из H, метила, этила, метокси, этокси, Cl, Br, CN, фенила и CONH_2 , где метил возможно замещен группой $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^3 и R^4 представляют собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^5 выбран из H, арила, гетероарила, $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и гетероциклоалкила.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^5 выбран из гетероарила, $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и гетероциклоалкила.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^5 выбран из $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ и гетероциклоалкила.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$.

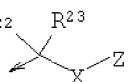
В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^6 и R^7 независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси и $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкила.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой H и R^7 выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси и $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкила.

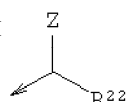
В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой H и R^7 выбран из метокси (OCH_3), этокси (OCH_2CH_3) и $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкила.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой H и R^7 представляет собой циклопропил.

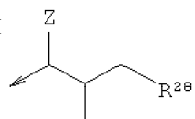
В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{16} представляет собой



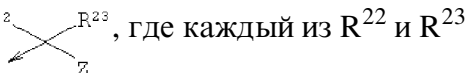
В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{16} представляет собой



В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{16} представляет собой



В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{16} представляет собой



независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильное кольцо.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{17} выбран из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение

формулы (I), где R^{17} представляет собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, гетероциклоалкила и арила, где
 5 указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1 или 2 группами R^{28} .

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} выбран из H и (C_1-C_6) алкила; где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен одной группой R^{28} .

10 В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} выбран из H и разветвленного (C_1-C_6) алкила;

где указанный разветвленный (C_1-C_6) алкил замещен одной группой R^{28} .

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} выбран из H и изопропила; где указанный изопропил замещен
 15 одной группой R^{28} .

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} выбран из H и (C_1-C_6) алкила.

20 В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} представляет собой H.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{22} представляет собой метил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{23} представляет собой H.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{23} представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{23} представляет собой метил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где X представляет собой связь.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где X представляет собой группу $(CR^{24}R^{25})_n$ и n равно 1.

35 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{24} и R^{25} независимо выбраны из H, OH и (C_1-C_6) алкила.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{24} и R^{25} представляют собой H.

40 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{26} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, O-арила, галогено, арила, $NR^{34}R^{35}$ и $CONR^{34}R^{35}$, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогено и $NR^{34}R^{35}$.

45 В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{26} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, арила, $NR^{34}R^{35}$ и CF_3 .

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{26} выбран из H, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, OH, Cl и F.

50 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{27} представляет собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где в каждом случае R^{28} независимо выбран из гетероциклоалкила, галогено, CF_3 , CH_2CF_3 и $NR^{29}R^{30}$.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где в каждом случае R^{28} независимо выбран из гетероциклоалкила и $NR^{29}R^{30}$.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где R^{28} представляет собой гетероциклоалкил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где Z представляет собой арильное кольцо, замещенное R^{26} и R^{27} .

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где Z представляет собой фенильное кольцо, замещенное R^{26} и R^{27} .

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где гетероциклоалкил представляет собой C-связанное или N-связанное 5- или 6-членное неароматическое, моноциклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит:

один атом N -, или

один атом N- и один NR^{45} , или

один атом N- и $S(O)_p$ или атом O,

и возможно замещено по атому углерода 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 , галогено, $NR^{46}R^{47}$ и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен арилом, (C_1-C_6) алкокси или OH; и где каждая арильная группа возможно может быть замещена (C_1-C_6) алкокси (который, в свою очередь, возможно может быть замещен $NR^{34}R^{35}$), (C_1-C_6) алкилом, OH, CF_3 и галогено.

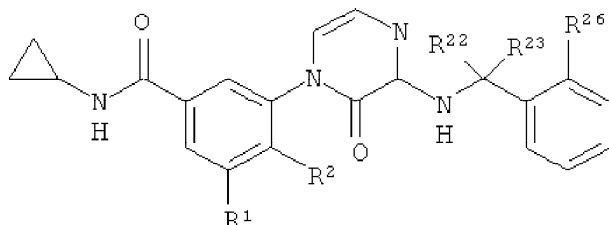
В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где галогено выбран из Cl и F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где галогено представляет собой F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где n равно 1.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), где m равно 0.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль



(IA)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила;
или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены,
образуют (C_3-C_4) циклоалкил;

5 R^{26} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, который возможно может быть
замещен $NR^{34}R^{35}$; и

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H и (C_1-C_6) алкила, где указанный (C_1-C_6) алкил
возможно может быть замещен OH.

10 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^1 выбран из H и F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^1 представляет собой H.

15 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^1 представляет собой F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^2 представляет собой метил.

20 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^1 представляет собой F и R^2 представляет собой метил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба
присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

25 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где каждый из R^{22} и R^{23} независимо представляет собой метил или
этил.

30 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^{26} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, замещенный на $NR^{34}R^{35}$,
где R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H и (C_1-C_4) алкила, где указанный (C_1-C_4) алкил
возможно может быть замещен OH.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), где R^{26} выбран из:

35 -OCH₂CH₂NH₂,
-OCH₂CH₂NHCH₃,
-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃,
-OCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂,
40 -OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,
-OCH₂CH₂CH₂NHCH₃,
-OCH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₃,
-OCH₂CH₂NHCH₂CH₂OH,
45 -OCH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH,
-OCH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₂OH,
-OCH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂OH и
-OCH₂CH₂NHCH₂CH(OH)CH₃.

50 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
формулы (IA), выбранное из:

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]
амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]

амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

3-[3-({ 1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]-1-метилэтил }амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида

3-[3-({ 1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]циклопропил }амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида

и

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{ [1-(2-[2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино }-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA), выбранное из:

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

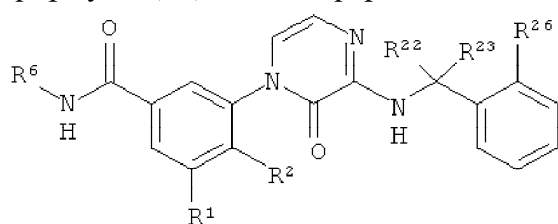
N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида и

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль



(ID)

где:

R¹ и R² независимо выбраны из H, (C₁-C₄)алкила и F;

R⁶ представляет собой (C₁-C₄)алкокси;

каждый из R²² и R²³ независимо выбран из H и (C₁-C₆)алкила;

или R²² и R²³ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (C₃-C₄)циклоалкил;

R²⁶ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, который возможно может быть

замещен $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$; и

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен OH.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^1 выбран из H и F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^1 представляет собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^1 представляет собой F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^2 представляет собой метил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^6 представляет собой метокси.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где каждый из R^{22} и R^{23} независимо представляет собой метил или этил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^{26} представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, замещенный на $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, где R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H и $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил возможно может быть замещен OH.

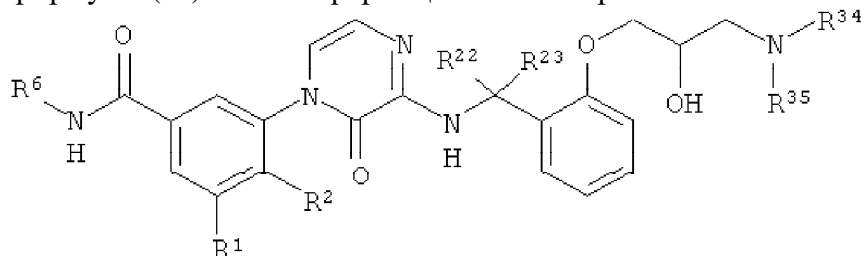
В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), где R^{26} представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID), выбранное из:

3-Фтор-N-метокси-4-метил-5-{3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этокси]фенил} этил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамида

и
N-Метокси-4-метил-3-{3-[(1-{2-[2-(метиламино)этокси]фенил} циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамида
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IE) или его фармацевтически приемлемая соль



(IE)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила и F;

R⁶ представляет собой циклопропил или (C₁-C₄)алкокси;
 каждый из R²² и R²³ независимо выбран из H и (C₁-C₆)алкила;
 или R²² и R²³ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены,
 образуют (C₃-C₄)циклоалкил; и

R³⁴ и R³⁵ независимо выбраны из H и (C₁-C₆)алкила, где указанный (C₁-C₆)алкил
 возможно может быть замещен OH.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R¹ выбран из H и F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R¹ представляет собой H.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R¹ представляет собой F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R² представляет собой метил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R⁶ представляет собой циклопропил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R²² и R²³ вместе с атомом углерода, к которому они оба
 присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где каждый из R²² и R²³ независимо представляет собой метил или
 этил.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), где R³⁴ и R³⁵ независимо выбраны из H и (C₁-C₄)алкила.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (IE), выбранное из:

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{11-(2-{1(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}
 фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида

N-Циклопропил-3-[3-{11-(2-{[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил)-1-
 метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензамида

и

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-{1(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}
 фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение
 формулы (I), выбранное из:

N-метокси-4-метил-3-[3-[[1(2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]бензамида;

N-метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1(2R)-1-фенилпропил]амино]-1(2H)-пирозинил]
 бензамида;

N-метокси-4-метил-3-[3-[[1(2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пирролидинил)пропил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-(метиламино)пропокси]фенил]этил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-метокси-4-метил-3-[3-[(1-метил-1-фенилэтил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

5 3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-метокси-4-метилбензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[(1R)-1-[2-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил]пропил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамида;

10 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-диметилэтил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

15 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(диметиламино)этил]амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

20 N-метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2,2-диметилпропил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

25 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2R)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2S)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

30 N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[(1R)-1-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамида;

35 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(диэтиламино)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

40 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пиперидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

45 N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(диметиламино)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

50 3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-ацетил-1-пиперазинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[2-(3-метилфенил)-1-пирролидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-циклопропил-3-[3-[2-(2-метоксифенил)-1-пирролидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

5 N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида; и

10 N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-(4-метил-1-пиперидинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

15 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пиперазинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

20 N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(4-фтор-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

25 N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-[4-(трифторметил)-1-пиперидинил]пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

30 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-(3-оксо-1-пиперазинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

35 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[(3R)-3-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[(3S)-3-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

40 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[(2-метилпропил)амино]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(циклопропиламино)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[(2R)-2-метил-1-пирролидинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

45 N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

50 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1R,2S)-2-метил-3-[(2R)-2-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2S)-3-(2,7-дiazаспиро[3,5]нон-7-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1N,2S)-2-метил-1-фенил-3-(4-тиоморфолинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1R,2S)-3-[(3S)-3-гидрокси-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-[4-(тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенил)-1-пиперазинил]пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

1-[(2S,3R)-3-[[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-2-метил-3-фенилпропил]-4-пиперидинкарбоксамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1R,2S)-3-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-диметил-1-пиперазинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(4-пиперидиниламино)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1R,2S)-2-метил-3-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1R,2S)-3-(2,2-диметил-1-пирролидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пиперазинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(диэтиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-метил-1-пиперазинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-морфолинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-(метиламино)бутоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]бутоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-(4-метил-1-пиперазинил)бутоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[1-метил-2-(4-метил-1-пиперазинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]фенил]

этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-6-бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(4-пиперидинилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-(3-азетидинилокси)фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(3-пирролидинилокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-пиперидинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(3-пиперидинилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(4-пиперидинилокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Этокси-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

4-Метил-N-(1-метилциклопропил)-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

4-Метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(гексагидро-4-метил-1Н-1,4-дiazепин-1-ил)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-гидрокси-1-пирролидинил]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(диметиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил]циклопропил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(гидроксиметил)-1-пирролидинил]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этилметиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-(1-пиперазинил)этокси]фенил]циклопропил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-дифтор-1-пирролидинил)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

5 N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-фторэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилпропил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

10 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-метил-1-пирролидинил]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

3-[3-[[1-[2-[2-(циклобутиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-Циклопропил-4-метилбензамида;

15 N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-гидроксипропил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

20 3-[3-[[1-[2-(2-аминоэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

25 N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

30 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

35 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[1(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

40 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензамида;

45 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

50 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-этил-1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

5 N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

10 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]фенил]циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

15 N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2R)-3-гидрокси-1-(3-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2S)-1-(2-метилфенил)-2-метил-3-(1-

20 пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2S)-1-(3-метилфенил)-2-метил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(1R,2S)-1-(2-метоксифенил)-2-метил-3-(1-

пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

25 N-Циклопропил-3-[3-[[1-[5-фтор-2-[2-(метиламино)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[5-фтор-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

30 N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]-5-фторфенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[(1-{5-фтор-2-[2-(метиламино)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

35 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[(1-{5-фтор-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1-{3-фтор-2-(2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

40 3-[3-[(1-{2-(2-Аминоэтокси)-3-фторфенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1-{3-фтор-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]-3-фторфенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

45 N-Циклопропил-3-[3-[(1-{3-фтор-2-[2-(метиламино)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-этил-3-[3-[(1-{2-(2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино)этокси]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамида;

50 N-Циклопропил-4-этил-3-[3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-[(1-{2-(2-[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-{[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино} этокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{2-[(1,1-диоксидотетрагидро-тиофен-3-ил)амино] этокси}фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

5 N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил)этоксифенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-({1-[2-(2-(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этоксифенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]

10 бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-({1-[2-(пропиламино)этоксифенил]циклопропил}амино)пиразин-1(2Н)-ил]бензамида;

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]пропил} окси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

15 N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

20 N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]пропил} окси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

N-циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

25 N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{1(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

3-[3-({1-(2-{1(2R)-2-Амино-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{1(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

30 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-(2-{[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-5-фтор-4-метилбензамида;

35 N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{1(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-5-фтор-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-(2-{1(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}фенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

40 3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтоксифенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида;

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил]-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил}амино)-1-метилэтил]феноксифенил}этил)глицина;

45 N-(2-{2-[1-({4-[5-(Циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил]-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил}амино)-1-метилэтил]феноксифенил}этил)-бета-аланина;

3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтоксифенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]этоксифенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]-4-метилбензамида;

50 3-фтор-N-метокси-4-метил-5-[3-({1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил}амино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил]бензамида;

N-Метокси-4-метил-3-[3-({1-[2-(2-(метиламино)этоксифенил]

циклопропил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[1-метил-1-(2-{[2-(метиламино)этил]сульфанил}фенил)этил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

3-{3-[(1-{2-[(2-Аминоэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[1-метил-1-{2-[3-(метиламино)пропил]фенил}этил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(2-{2-[3-(метиламино)пропокси]фенил}

пирролидин-1-ил)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-пирролидин-1-илпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-пиперидин-1-илпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этокси]фенил}этил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-{[(2R)-2-гидроксипропил]амино}этокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

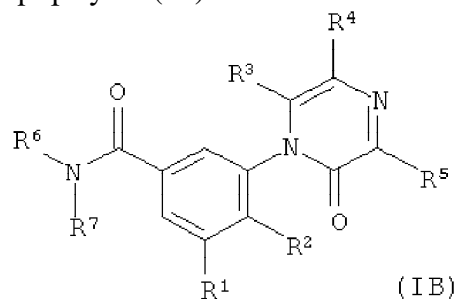
4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида;

3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-

Хлор-N-циклопропилбензамида

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложены соединения формулы (IB):



где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галогено, CF_3 и CN;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, галогено, OH, NR^8R^9 , CF_3 , CN, арила, гетероарила и $CONR^{10}R^{11}$, где указанный (C_1-C_6) алкил и указанный (C_1-C_6) алкокси независимо возможно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из OH, (C_1-C_3) алкокси, $NR^{12}R^{13}$, $S(O)_pR^{55}$ и галогено;

R^5 выбран из H, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, (C_3-C_7) циклоалкила, $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$, $S(O)_pR^{16}$, $SO_2NR^{16}R^{17}$, CH_2R^{16} и OR^{16} ;

R^6 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила, гетероарила и арила;

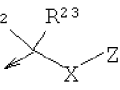
R^7 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила и арила;

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-

членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{18} , S и O;

R^8 и R^9 независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси и $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{19} , S и O;

R^{14} и R^{15} выбраны из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила; или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу ($\text{C}=\text{O}$);

R^{16} выбран из H, арила, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила и R^{22} , где указанный $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил возможно может быть замещен арильной группой;

R^{17} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила и $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$;

R^{22} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, гетероциклоалкила и арила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^{28} ; и где указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галогено, CF_3 и OH;

R^{23} выбран из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила;

или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой связь или группу $(\text{CR}^{24}\text{R}^{25})_n$,

R^{24} и R^{25} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, гетероциклоалкила и $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$; или R^{24} и R^{25} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовать гетероциклоалкильное кольцо;

Z представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, где указанное арильное или гетероарильное кольцо замещено R^{26} и R^{27} ;

R^{26} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, арила, O-арила, галогено, гетероциклоалкила, O-гетероциклоалкила, гетероарила, O-гетероарила, циклоалкила, O-циклоалкила, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{34}$, $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ и $\text{CONR}^{34}\text{R}^{35}$, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогено, гетероциклоалкила или $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$;

R^{27} выбран из H, галогено и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами галогено;

или R^{26} и R^{27} вместе могут образовать группу метилendiокси при присоединении к соседним атомам углерода арильного или гетероарильного кольца;

в каждом случае R^{28} независимо выбран из $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, галогено, CH_2CF_3 , CF_3 , гетероциклоалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OR^{36} , COOR^{42} , $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ и $\text{SO}_2\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$;

R^{29} и R^{30} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, SO_2R^{41} и $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен $\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$ или гетероциклоалкилом;

R^{31} и R^{32} независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_7) циклоалкила;
или R^{31} и R^{32} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный
из NR^{33} , S и O;

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкила и группы $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен OH, галогено, (C_1-C_6) алкокси, $NR^{58}R^{59}$ и гетероциклоалкилом; или R^{34} и R^{35} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

R^{36} выбран из H, (C_1-C_6) алкила и гетероциклоалкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен гетероциклоалкилом;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из H и (C_1-C_6) алкила;

m равно 0 или 1;

n равно 1 или 2;

в каждом случае p независимо выбран из 0, 1 или 2;

циклоалкил представляет собой неароматическое карбоциклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное циклоалкильное кольцо возможно содержит, где это возможно, до 2 двойных связей; и где, если не указано иное, указанный циклоалкил возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 , галогено и $NR^{43}R^{44}$;

гетероциклоалкил представляет собой C-связанное или N-связанное 3-9-членное неароматическое, моно- или бициклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит:

1 или 2 атома NR^{45} , или

один атом N-, или

один атом N- и один NR^{45} , или

один атом N-, один NR^{45} и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом N- и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом S, или

один атом O;

возможно содержащее, где это возможно, 1 или 2 двойные связи; и возможно замещенное по углероду 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 , галогено, $NR^{46}R^{47}$ и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен арилом, (C_1-C_6) алкокси или OH; и где каждая арильная группа возможно может быть замещена (C_1-C_6) алкокси (который, в свою очередь, возможно может быть замещен $NR^{34}R^{35}$), (C_1-C_6) алкилом, OH, CF_3 и галогено;

арил представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 6 или 10 атомов углерода; где, если не указано иное, указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, CN, CF_3 и $NR^{48}R^{49}$;

гетероарил представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N и возможно атом NR^{50} , или один атом NR^{50} и атом S или O, или один атом S, или один атом O; где, если не указано иное, указанный гетероарил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо

выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, галогено, CN, CF₃ и NR⁵¹R⁵²;

R⁴⁵ выбран из H, (C₁-C₆)алкила, групп C(O)(C₁-C₆)алкил, C(O)O(C₁-C₆)алкил и арила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно замещен группой, выбранной из (C₁-C₃)алкокси, OH, галогено, гетероциклоалкила и NR²⁹R³⁰; и где указанный C(O)O(C₁-C₆)алкил возможно замещен арильной группой;

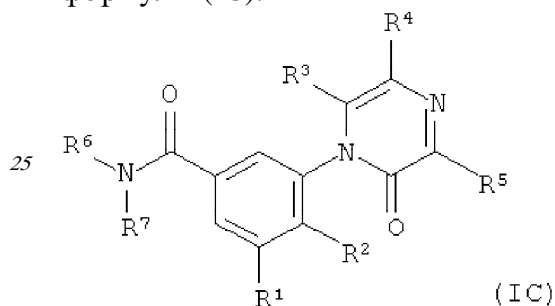
R⁵⁰ выбран из H, (C₁-C₆)алкила и группы C(O)O(C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C₁-C₆)алкокси, OH, галогено, (C₃-C₆)циклоалкила и NR⁵³R⁵⁴;

каждый из R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ и R⁵⁹ независимо выбран из H и (C₁-C₆)алкила;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Для соединений формулы (IB) воплощения изобретения включают в себя воплощения, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ является таким, как это определено в данной заявке выше в воплощениях изобретения, касающихся соединений формулы (I).

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IC):



где:

R¹ и R² независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галогено, CF₃, и CN;

R³ и R⁴ независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, галогено, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, арила, гетероарила и CONR¹⁰R¹¹, где указанный (C₁-C₆)алкил и указанный (C₁-C₆)алкокси независимо возможно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из OH, (C₁-C₃)алкокси, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ и галогено;

R⁵ выбран из H, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, (C₃-C₇)циклоалкила, (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ и OR¹⁶;

R⁶ выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₇)циклоалкила, группы -(C₃-C₇)циклоалкил-(C₁-C₆)алкил, гетероарила и арила; где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен галогено или OH;

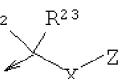
R⁷ выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₇)циклоалкила и арила;

или R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR¹⁸, S и O;

R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом,

выбранный из NR^{19} , S и O;

R^{14} и R^{15} выбраны из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила; или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу (C=O);

5 R^{16} выбран из H, арила, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила и R^{22} , где указанный $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил возможно может быть замещен арильной группой;

R^{17} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила и $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$;

15 R^{22} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, гетероциклоалкила и арила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^{28} ; и где указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галогено, CF_3 и OH;

20 R^{23} выбран из H и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила;

или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой связь или группу $(\text{CR}^{24}\text{R}^{25})_n$;

25 R^{24} и R^{25} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, гетероциклоалкила и $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$; или R^{24} и R^{25} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовать гетероциклоалкильное кольцо;

Z представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, где указанное арильное или гетероарильное кольцо замещено R^{26} и R^{27} ;

30 R^{26} выбран из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OH, арила, O-арила, галогено, гетероциклоалкила, O-гетероциклоалкила, гетероарила, O-гетероарила, циклоалкила, O-циклоалкила, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{34}$, $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ и $\text{CONR}^{34}\text{R}^{35}$, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогено, гетероциклоалкила или $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$;

R^{27} выбран из H, галогено и $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами галогено;

40 или R^{26} и R^{27} вместе могут образовать группу метилendiокси при присоединении к соседним атомам углерода арильного или гетероарильного кольца;

в каждом случае R^{28} независимо выбран из $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, галогено, CH_2CF_3 , CF_3 , гетероциклоалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, OR^{36} , COOR^{42} , $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ и $\text{SO}_2\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$;

45 R^{29} и R^{30} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила, SO_2R^{41} и $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил возможно может быть замещен OH, $\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$ или гетероциклоалкилом;

R^{31} и R^{32} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила;

50 или R^{31} и R^{32} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR^{33} , S и O;

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила и группы

$C(O)O(C_1-C_6)$ алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен OH, галогено, (C_1-C_6) алкокси, $NR^{58}R^{59}$ и гетероциклоалкилом; или R^{34} и R^{35} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

R^{36} выбран из H, (C_1-C_6) алкила и гетероциклоалкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен гетероциклоалкилом;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} и R^{42} независимо выбраны из H и (C_1-C_6) алкила;

m равно 0 или 1;

n равно 1 или 2;

в каждом случае p независимо выбран из 0, 1 или 2;

циклоалкил представляет собой неароматическое карбоциклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное циклоалкильное кольцо возможно содержит, где это возможно, до 2 двойных связей; и где, если не указано иное, указанный циклоалкил возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 , галогено и $NR^{43}R^{44}$;

гетероциклоалкил представляет собой C-связанное или N-связанное 3-9-членное неароматическое, моно- или бициклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит:

1 или 2 атома NR^{45} , или

один атом N-, или

один атом N- и один NR^{45} , или

один атом N-, один NR^{45} и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом N- и $S(O)_p$ или атом O, или

один атом S, или

один атом O;

возможно содержащее, где это возможно, 1 или 2 двойные связи; и возможно замещенное по углероду 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, CN, CF_3 , галогено, $=O$, $NR^{46}R^{47}$, $-C(O)NR^{46}R^{47}$, двухвалентного заместителя $-OCH_2CH_2O-$ (где концевые атомы кислорода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), двухвалентного заместителя $-CH_2NHCH_2-$ (где концевые атомы углерода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенильной группы и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен арилом, (C_1-C_6) алкокси или OH; и где каждая арильная группа возможно может быть замещена (C_1-C_6) алкокси (который, в свою очередь, возможно может быть замещен $NR^{34}R^{35}$), (C_1-C_6) алкилом, OH, CF_3 и галогено;

арил представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 6 или 10 атомов углерода; где, если не указано иное, указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, CN, CF_3 и $NR^{48}R^{49}$;

гетероарил представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N и возможно атом NR^{50} , или один атом NR^{50} и атом S или O, или один атом S, или один атом O; где, если не указано иное, указанный гетероарил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, CN, CF_3 и $NR^{51}R^{52}$;

R^{45} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, групп $C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно замещен группой, выбранной из (C_1-C_3) алкокси, OH, галогено, гетероциклоалкила и $NR^{29}R^{30}$; и где указанный $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил возможно замещен арильной группой;

R^{50} выбран из H, (C_1-C_6) алкила и группы $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C_1-C_3) алкокси, OH, галогено, (C_3-C_6) циклоалкила и $NR^{53}R^{54}$;

каждый из R^{43} , R^{44} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} и R^{59} независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила;

или его фармацевтически приемлемые соли.

Для соединений формулы (IC) воплощения изобретения включают в себя воплощения, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 является таким, как определено в данной заявке выше в воплощениях изобретения, касающихся соединений формулы (I).

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), имеющее величину pIC_{50} (отрицательный логарифм средней ингибирующей концентрации) $p38$ альфа 5,0 или выше.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), имеющее величину pIC_{50} $p38$ альфа 6,0 или выше.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), имеющее величину pIC_{50} $p38$ альфа 7,0 или выше.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), имеющее величину pIC_{50} $p38$ альфа 8,5 или выше.

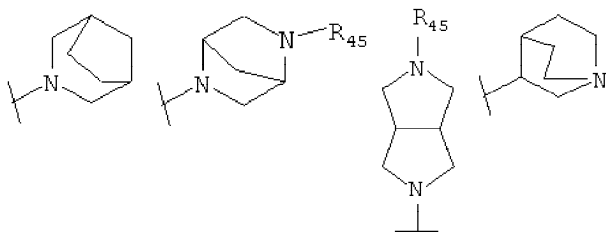
В контексте вышеуказанных воплощений величину $p38$ альфа pIC_{50} определяют согласно ферментному анализу $p38$ альфа, описанному в данной заявке ниже.

Определения

Если не указано иное, галогено выбран из Cl, F, Br и I;

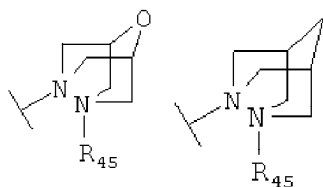
Циклоалкил является таким, как определено выше. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентен, цикlopента-1,3-диен, циклогексен и циклогекса-1,4-диен (возможно замещенный, как указано выше). Примеры подходящих циклоалкильных групп при их конденсации с арилом включают в себя инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил (возможно замещенный, как указано выше).

Гетероциклоалкил является таким, как определено выше. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают в себя оксиранил, азиридирил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, N-метилпиперидинил, морфолинил, N-метилморфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1-оксид, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперазинил, N-метилпиперазинил, азапинил оксазепинил, диазепинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил и



5

10



(возможно замещенный, как указано выше). Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп, когда они конденсированы с арилом или гетероарилом, включают в себя 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, тетрагидроимидазопиразин, тетрагидроимидазопиридин и индолинил (возможно замещенный, как указано выше).

Арил является таким, как определено выше. Примеры подходящих арильных групп включают в себя фенил и нафтил (возможно замещенный, как указано выше).

Гетероарил является таким, как определено выше. Примеры подходящих гетероарильных групп включают в себя тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазоил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, бензотриазолил, хинолинил и изохинолинил (возможно замещенный, как указано выше).

Если не указано иное, алкильные, алкокси, алкенильные и алкинильные группы, содержащие необходимое количество атомов углерода, могут быть разветвленными или неразветвленными. Примеры подходящих алкильных групп включают в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры подходящих алкоксигрупп включают в себя метокси ($-\text{OCH}_3$), этокси ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси и трет-бутокси. Примеры подходящих алкенильных групп включают в себя 1,1-этиленил, 1,2-этиленил, 1,1-пропиленил, 1,2-пропиленил, 1,3-пропиленил и 2,2-пропилен. Примеры подходящих алкинильных групп включают в себя проп-1-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил и гекс-1-инил.

Термин 'С-связанный', такой как в 'С-связанный гетероциклоалкил', означает, что гетероциклоалкильная группа присоединена через кольцевой атом углерода.

Термин 'N-связанный', такой как в 'N-связанный гетероциклоалкил', означает, что гетероциклоалкильная группа присоединена через кольцевой атом азота.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает физиологически или токсикологически приемлемую соль и включает в себя, когда это целесообразно, соли присоединения фармацевтически приемлемого основания и соли присоединения фармацевтически приемлемой кислоты. Например, (1) когда соединение по изобретению содержит одну или более кислотных групп, например карбоксигрупп, тогда соли присоединения фармацевтически приемлемого основания, которые могут быть образованы, включают в себя соли натрия, калия, кальция, магния и аммония, или соли с органическими аминами, такие как диэтиламин, N-метил-глюкамин, диэтанолламин, или аминокислоты (например, лизин) и тому подобное; (2) когда

соединение по изобретению содержит основную группу, такую как аминогруппа, соли присоединения фармацевтически приемлемой кислоты, которые могут быть образованы, включают в себя гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, мезилаты, тозилаты, бензолсульфонаты, малеаты, фумараты, ксинафоаты, пара-ацетамидобензоаты, сукцинаты, аскорбаты, олеаты, бисульфаты и тому подобное.

В одном из воплощений фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя соли фармацевтически приемлемых органических кислот, особенно карбоновых и сульфоновых кислот, включая, но не ограничиваясь этим, ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат (безилат), бензоат, бутират, камфорат, камфосульфонат, камзилат, цитрат, пара-хлорбензолсульфонат, циклопентат, 2,5-дихлорбезилат, диглюконат, эдизилат, эзилат, фумарат, формиат, глюконат, глюкогептаноат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гептаноат, гексаноат, гиппурат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, оротат, оксалат, пантотенат, памоат, памовую, пектинат, 3-фенилпропионат, пивалат, пропионат, пивалат, сахарин, салицилат, стеарат, сукцинат, тартрат, транс-циннамат, трифторацетат, ксинафоат, ксилат (пара-ксилол-2-сульфоновую кислоту), ундеканоат;

и неорганических кислот, такие как гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, гемисульфат, тиоцианат, персульфат, фосфорная и сульфоновая кислоты.

Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, все же могут быть полезны в качестве промежуточных соединений.

Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для обзора подходящих солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

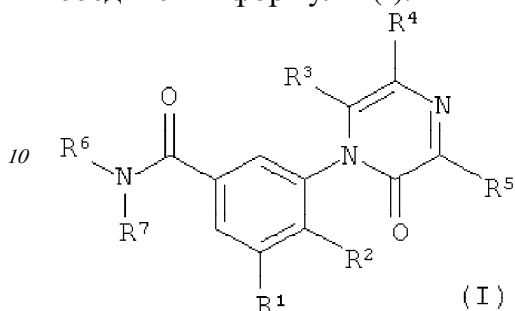
"Пролекарство" относится к соединению, которое превращается *in vivo* метаболическим путем (например, путем гидролиза, восстановления или окисления) в соединение по изобретению. Подходящие группы для образования пролекарств описаны в The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. p.561-585 (2003) и в F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379 (1987).

Соединения по изобретению могут существовать как в сольватированной, так и в несольватированной формах. Термин 'сольват' используют в данной заявке для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и стехиометрическое количество молекул одного или более фармацевтически приемлемых растворителей, например этанола. Термин 'гидрат' используют, когда растворителем является вода.

Когда соединения по изобретению существуют в одной или более геометрической, оптической, энантиомерной, диастереомерной и таутомерной формах, включая, но не ограничиваясь этим, цис- и транс-формы, E- и Z-формы, R-, S- и мезо-формы, кето- и енольные формы. Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает в себя все такие изомерные формы, включая их рацемические и другие смеси. При необходимости, такие изомеры могут быть выделены из их смесей путем применения или адаптации известных способов (например, хроматографических методов и методов перекристаллизации). При необходимости, такие изомеры могут быть получены путем применения адаптации известных способов (например,

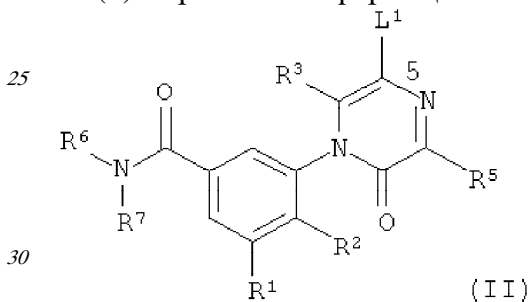
асимметричного синтеза).

Специалист в данной области понимает, что соединения по изобретению могут быть получены, как известно, различными способами. Способы ниже являются лишь иллюстрацией некоторых способов, которые могут быть использованы для синтеза соединений формулы (I).



Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий функционализацию соединения формулы (II), где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в п.1, и L^1 представляет собой уходящую группу, обычно галоген, и возможно осуществление одного или более из следующего:

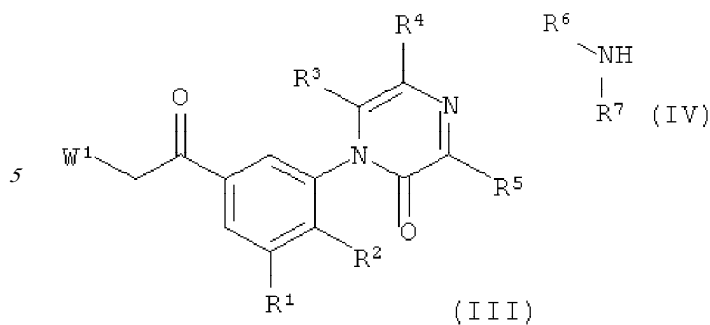
- (1) превращение указанного соединения в другое соединение формулы (I);
- (2) образование фармацевтически приемлемой соли соединения.



Функционализация положения C^5 2(1H)-пиразинового кольца соединения формулы (II) может включать образование связи C-H, C-C, C-N, C-S или C-O.

Реакцию можно катализировать с помощью переходного металла, такого как палладий или медь, и удобно осуществлять в органическом растворителе, таком как толуол, N-метилпирролидин-2-он, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, этилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,2-диметоксиэтан, и возможно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, трет-бутилат натрия, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 200°C. В реакциях дегалогенирования можно использовать такие восстановители, как газообразный водород, формиат натрия, формиат аммония, муравьиная кислота, 1,3- или 1,4-циклогексадиен. Как правило, когда R^4 представляет собой H, можно использовать формиат аммония в этаноле в присутствии N,N-диизопропилэтиламина.

Альтернативно, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (III), где W^1 означает уходящую группу (например, гидроксил, алкокси, ацилокси или галоген), с соединением формулы (IV).



Как правило, если соединение (III) существует в форме сложного эфира, такого как метиловый или этиловый эфир, реакция может быть осуществлена путем обработки соединения формулы (III) соединением формулы (IV) в присутствии органомагнигалогеида, обычно изопропилмагнигхлорида или циклопентилмагнигбромид, или триалкилалюминия в подходящем безводном растворителе, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, 1,2-диметоксиэтан, и при температуре в диапазоне, например, от -78°C до температуры окружающей среды (25°C). Альтернативно, реакция (III) и (IV) может быть осуществлена в температурных условиях в подходящем органическом растворителе или разбавителе, например толуоле, тетрагидрофуране, 1,4-диоксане, 1,2-диметоксиэтано, N,N-диметилформамиде, N,N-диметилацетамиде, N-метилпирролидин-2-оне при повышенной температуре, например, в диапазоне от 40 до 130°C.

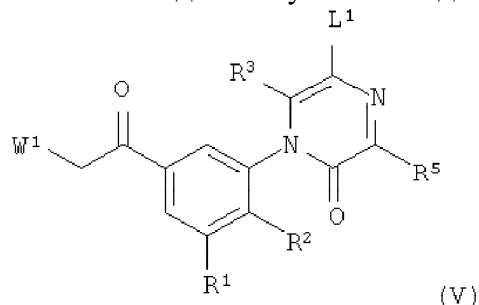
В случае когда W¹ представляет собой OH, карбоновая кислота может быть сначала превращена в галогенангидрид путем обработки оксалилгалогенидом при температуре от -5°C до 35°C в инертном растворителе, таком как дихлорметан. Обычно галогенангидрид затем обрабатывают амином формулы (IV) в инертном растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии ненуклеофильного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин; или, когда W¹ представляет собой OH, карбоновая кислота может быть сначала превращена в другое подходящее реакционноспособное производное формулы (III), например смешанный ангидрид, например ангидрид, образованный посредством взаимодействия кислоты и хлорформиата, такой как изобутилхлорформиат; сложный эфир, образованный посредством взаимодействия со спиртом в присутствии кислоты или основания; активный сложный эфир, например сложный эфир, образованный посредством взаимодействия кислоты с фенолом, таким как пентафторфенол, со сложным эфиром, таким как пентафторфенилтрифторацетат, или со спиртом, таким как N-гидроксibenзотриазол;

или кислота формулы (III, W¹=OH) может быть подвергнута взаимодействию с амином формулы (IV) в присутствии амидного агента сочетания, такого как дициклогексилкарбодиимид, Рубор (бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат), 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид, НАТУ (2-(1Н-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата метанаминий) или РуброР (бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат).

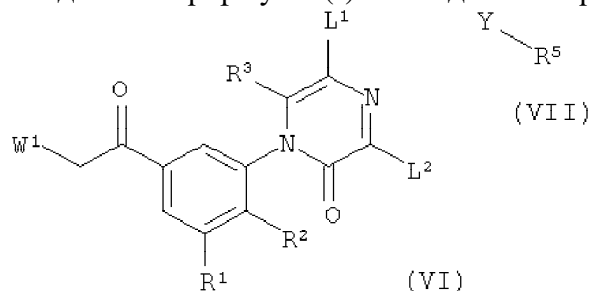
Если соединение (III) представляет собой кислотную форму, то такие соединения могут быть получены путем гидролиза соответствующего сложного эфира в щелочных (например, обработка гидроксидом лития в метанол-водной смеси), гидрогенолитических (например, обработка водородом в подходящем растворителе

в присутствии палладия на угле) или кислотных условиях (например, обработка 48%-ной HBr или трифторуксусной кислотой).

Соединения формулы (II) могут быть получены из соединения формулы (V), где W^1 означает уходящую группу (например, гидроксил, алкокси, ацилокси или галоген), R^1 , R^2 , R^3 и R^5 являются такими, как определено в формуле (I), и L^1 представляет собой уходящую группу, обычно галоген, с использованием способов, описанных для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (III).



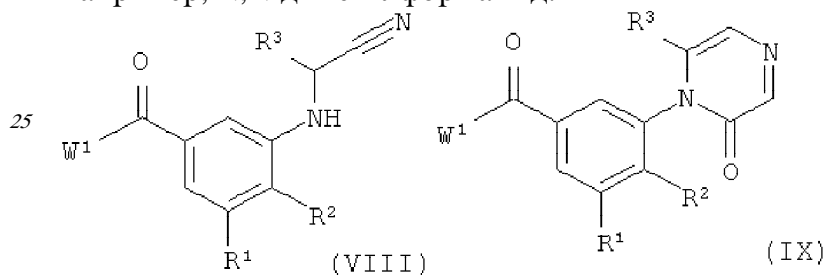
Кроме того, соединения формулы (III) могут быть легко получены из соединения формулы (V), где W^1 означает алкоксигруппу, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и L^1 являются такими, как определено выше, с использованием способов, описанных для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (II).



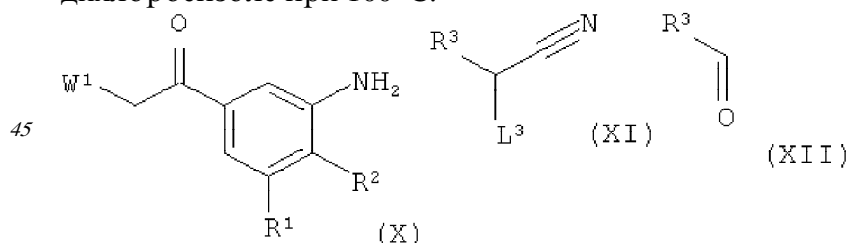
Соединения формулы (V) могут быть легко получены из соединений формулы (VI), где L^1 и L^2 представляют собой уходящие группы, обычно галоген, и R^1 , R^2 , R^3 являются такими, как определено выше, и W^1 представляет собой алкоксигруппу, посредством селективного нуклеофильного ароматического замещения уходящей группы L^2 различными нуклеофилами формулы (VII), где Y означает водород (например, в аминах, анилинах, спиртах, фенолах, тиоспиртах, тиофенолах) или металл (например, в цианидах, реагентах Гриньяра). Реакция может быть осуществлена в подходящем органическом растворителе, таком как толуол, N-метилпирролидин-2-он, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, этилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,2-диметоксиэтан, и возможно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трет-бутилат натрия, гидрид натрия, и при температуре в диапазоне, например, от -78 до 200°C, наиболее удобно при температуре окружающей среды (25°C). В случае когда R^5 представляет собой $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$, где R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} являются такими, как определено в п.1, и $m=0$, реакцию обычно осуществляют в тетрагидрофуране при температуре окружающей среды или повышенной температуре в присутствии третичного амина, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Кроме того, соединения формулы (V), где R^5 представляет собой арил, гетероарил, алкенил, алкинил или CH_2R^{16} , где R^{16} является таким, как определено в п.1, могут быть получены в катализируемых переходными металлами реакциях кросс-сочетания (например, Сузуки, Негиши, Кумада, Стилле, Соногашира, Хияма или
 5 реакциях кросс-сочетания Хека) из соединения формулы (VI) и формулы (VII), таких как алкены, алкины, бороновые кислоты и их сложные эфиры, станнаны и силаны. Реакция может быть осуществлена в органическом растворителе, таком как толуол, N-метилпирролидин-2-он, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол,
 10 этилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,2-диметоксиэтан, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, трет-бутилат натрия, гидрид натрия, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 150°C.

В другом способе соединения формулы (VI) могут быть получены из соединения формулы (IX), где R^1 , R^2 , R^3 являются такими, как определено выше, и W^1 представляет собой алкоксигруппу, путем обработки подходящими
 20 галогенирующими реагентами, такими как N-галогеносукцинимид, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.



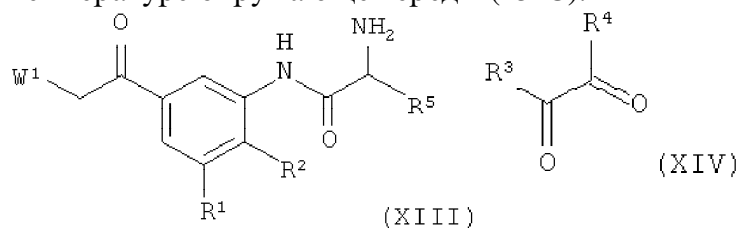
Соединения формулы (VI) могут быть легко получены путем обработки соединения формулы (VIII) или его соли, где R^1 , R^2 , R^3 являются такими, как
 35 определено выше, и W^1 представляет собой алкоксигруппу, соответствующими оксалилгалогенидами, такими как оксалилбромид или оксалилхлорид, в подходящем растворителе, таком как, например, N,N-диметилформамид, хлорбензол, дихлорбензол, хлороформ, возможно в присутствии подходящей соли, такой как, например, бромид тетраэтиламмония, и при температуре в диапазоне, например,
 40 от 20 до 200°C. Как правило, реакцию осуществляют с оксалилбромидом в 1,2-дихлорбензоле при 100°C.



Соединения формулы (VIII), где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, и W^1 представляет собой алкоксигруппу, могут быть легко получены путем
 50 обработки соединения формулы (X) или его соли соединением формулы (XI), где L^3

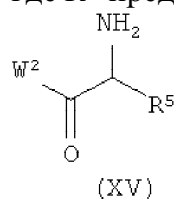
представляет собой уходящую группу, обычно галоген, и является таким, как определено выше. Реакция может быть осуществлена в присутствии ненуклеофильного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин, карбонат натрия, в инертном растворителе, таком как толуол, N-метилпирролидин-2-он, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, этилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 150°C, предпочтительно в тетрагидрофуране, в присутствии N,N-диизопропилэтиламина при температуре дефлегмации.

Альтернативно, соединения формулы (VIII) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (X) с соединением формулы (XII), где R³ является таким, как определено выше, и цианиды такими, как, например, цианид натрия, цианид калия или триметилсилилцианид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, уксусная кислота, метанол, этанол, вода, ацетон, толуол, возможно в присутствии подходящих кислот Льюиса, таких как, например, трифторметансульфоновая кислота, сульфат магния, хлорид никеля, хлорид цинка, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 200°C, наиболее удобно при температуре окружающей среды (25°C).



Соединения формулы (III) также могут быть легко получены путем обработки соединения формулы (XIII), где R¹, R², R⁵ являются такими, как определено выше, и W¹ представляет собой алкоксигруппу, соединением формулы (XIV), где R³ и R⁴ являются такими, как определено выше, в присутствии основания в подходящем органическом растворителе, таком как, например, метанол.

Соединения формулы (IX), где R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше, и W¹ представляет собой алкокси- или алкиламиногруппу, аналогично могут быть получены путем обработки соединения формулы (XIII) соединением формулы (XIV), где R³ представляет собой H.

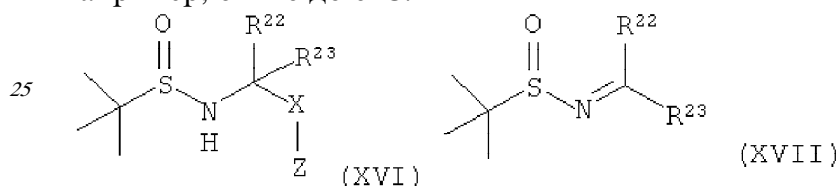


Соединения формулы (XIII) могут быть легко получены из соединения формулы (X) и соответствующего аминокислотного производного (XV), где R⁵ является таким, как определено выше, и W² представляет собой гидроксильную или алкоксигруппу, в стандартных реакциях амидного сочетания с использованием способов, описанных для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (III).

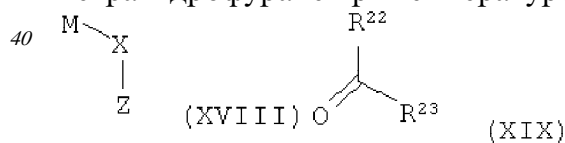
Гомохиральные соединения формулы (VII), где R⁵ представляет собой (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, где m=0, R¹⁷=H и R¹⁶ является таким, как определено в п.1, могут

быть легко получены из соединения формулы (XVI), где Z, X, R²² и R²³ являются такими, как определено в п.1, путем обработки подходящей кислотой, такой как, например, соляная или трифторуксусная кислота, в подходящем органическом растворителе, таком как, например, метанол, этанол или 1,4-диоксан, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 100°C, наиболее удобно при температуре окружающей среды (25°C). Как правило, реакцию осуществляют с хлористым водородом в смеси 1,4-диоксан/метанол при температуре окружающей среды (25°C).

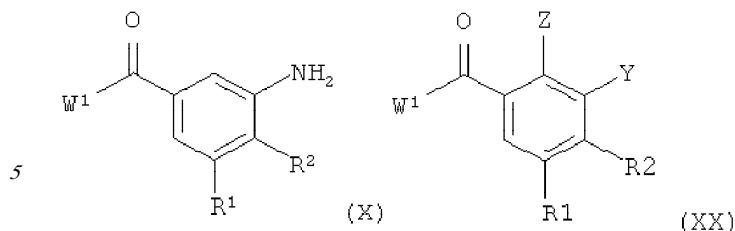
Соединения формулы (XVI), где Z, X, R²² и R²³ являются такими, как определено в п.1, могут быть легко получены путем взаимодействия соединения формулы (XVII) с подходящим производным соединения формулы (XVIII), где Z и X являются такими, как определено в п.1, и M представляет собой металл (например, магний, алюминий, церий, литий, индий) или металлоид (например, бор), в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан или дихлорметан, и возможно в присутствии подходящего металлического катализатора, такого как, например, бис(ацетонитрил)[(1,2,5,6-η)-1,5-циклооктадиен]родий, тетрафторборат, и при температуре в диапазоне, например, от -78 до 100°C. Как правило, реакцию осуществляют с реагентами Гриньяра в дихлорметане при температуре в диапазоне, например, от -40 до 0°C.



Соединение формулы (XVII), где R²² и R²³ являются такими, как определено в п.1, может быть легко получено путем взаимодействия соединения формулы (XIX) с подходящим сульфиниминим в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, дихлорметан, в присутствии подходящего дегидратирующего агента, такого как, например, этилат титана (IV), сульфат меди (II), сульфат натрия (I), и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 100°C, наиболее удобно при температуре окружающей среды (25°C). Как правило, реакцию осуществляют с (R)- или (S)-2-метил-2-пропансульфинамидом в присутствии этилата титана(IV) в тетрагидрофуране при температуре окружающей среды (25°C).



Соединения формулы (IV), (VII), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XIX) имеются в продаже, известны в литературе или могут быть получены с использованием известных методов специалистами в данной области.



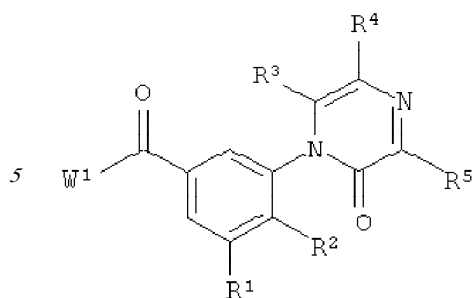
Соединения формулы (X), где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше
 10 (в частности, $R^1=F$ и $R^2=Me$), и W^1 представляет собой алкоксигруппу, могут быть
 легко получены путем восстановления соединения формулы (XX), где $Z=$ водород,
 хлоро, бромо или йодо, и $Y=$ нитро, нитрозо или амино. Типичные восстановители
 15 включают в себя, например, газообразный водород, формиат натрия, формиат
 аммония, муравьиную кислоту, 1,3- или 1,4-циклогексадиен. Как правило, реакция
 может быть катализирована переходным металлом, таким как палладий, и удобно
 осуществлена в органическом растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим,
 толуол, N-метилпирролидин-2-он, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол,
 20 этилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,2-диметоксиэтан, и
 возможно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, N,N-
 диизопропилэтиламин, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат
 калия, гидроксид натрия, и при температуре в диапазоне, например, от 0 до 200°C.
 Предпочтительно, когда $R^1=F$, и $R^2=Me$, и $W^1=OMe$, $X=Cl$, и $Y=$ нитро, реакцию
 25 осуществляют, используя Pd/C и или газообразный водород/N,N-
 диизопропилэтиламин, или формиат аммония в этаноле при температурах от
 комнатной температурой до 80°C.

Соединения формулы (XX), где W^1 представляет собой алкокси, могут быть легко
 30 получены из (XX), где W^1 представляет собой OH, посредством реакции
 этерификации. Она может быть осуществлена с использованием спиртового
 растворителя, такого как метанол или этанол, например, при кислотном катализе.
 Такие кислоты могут включать в себя серную кислоту или соляную кислоту, или
 посредством добавления избытка хлортриметилсилана, и реакция может быть
 35 осуществлена при температуре в диапазоне, например, от 0 до 150°C,
 предпочтительно в метаноле при комнатной температуре с избытком
 хлортриметилсилана.

Соединения типа (XX), где W^1 представляет собой OH, $Z=Cl$, $R^1=F$, $R^2=Me$,
 40 известны в литературе (например, DE 3441788) или могут быть получены с
 использованием известных методов специалистами в данной области.

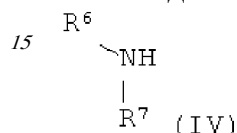
Этот способ предлагает значительные преимущества по сравнению с
 альтернативными способами из литературы, в которых осуществляют получение
 через потенциально взрывчатые соли нитроарилдiazония (J Chem Soc 960, 672-6).

45 В одном из воплощений в настоящем изобретении предложен способ получения
 соединения формулы (I), как определено в данной заявке выше, или его
 фармацевтически приемлемой соли путем взаимодействия соединения формулы (III):



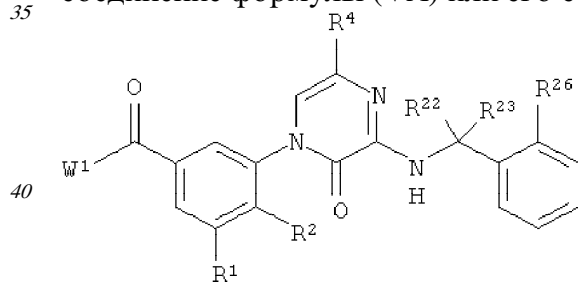
(III)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в формуле (I), и W^1 представляет собой уходящую группу;
с соединением формулы (IV):



где R^6 и R^7 являются такими, как определено в формуле (I). Специалистам в данной области также оценят, что в способах по настоящему изобретению определенные функциональные группы, такие как гидрокси-, карбокси- или аминогруппы в исходных реагентах или промежуточных соединениях, могут нуждаться в защите защитными группами. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать на определенной стадии защиту и/или удаление одной или более защитных групп. Защита и снятие защитных групп с функциональных групп описаны в Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) и Protecting Groups, P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994). Соединения формулы (I) выше могут быть превращены в фармацевтически приемлемую соль с использованием традиционных способов.

Некоторые из промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (I), сами представляют собой новые соединения. Таким образом, в одном из воплощений в настоящем изобретении также предложено соединение формулы (VA) или его соль



(VA)

где:

W^1 представляет собой OH или (C_1-C_4) алкокси;

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F;

R^4 представляет собой H или Br;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо представляет собой метил, или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропильное кольцо; и

R^{26} выбран из OH, OCH_2Ph или OCH_2CH_2Cl .

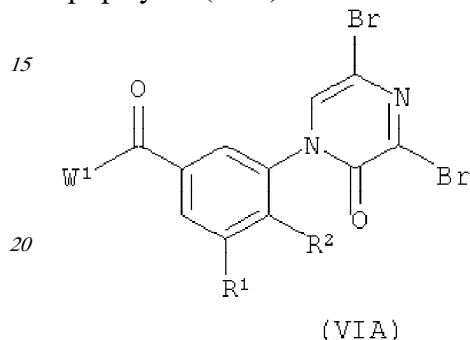
В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (VA) или его соль, где W^1 представляет собой OH или OMe; R^1

представляет собой H или F; R^2 представляет собой метил; R^4 представляет собой H или Br;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо представляет собой метил, или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропильное кольцо; и

R^{26} представляет собой OH, OCH_2Ph или OCH_2CH_2Cl .

В другом воплощении в настоящем изобретении также предложено соединение формулы (VIA) или его соль



где:

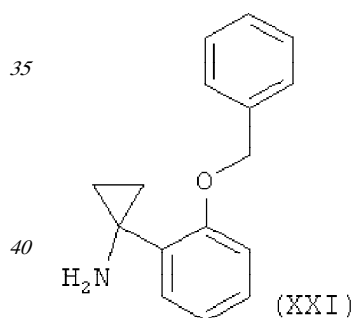
W^1 представляет собой OH или (C_1-C_4) алкокси; и

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F.

В одном из воплощений в настоящем изобретении предложено соединение формулы (VIA) или его соль, где W^1 представляет собой OH или OMe; R^1

представляет собой H или F; и R^2 представляет собой метил.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение (XXI) или его соль



Соединения по изобретению обладают активностью в качестве лекарственных средств, в частности в качестве ингибиторов киназы p38. Заболевания и состояния, которые можно лечить указанными соединениями, включают в себя:

1. дыхательные пути: обструктивные заболевания дыхательных путей, включающие: астму, включая бронхиальную, аллергическую, врожденную, приобретенную, индуцированную физическим напряжением, индуцированную лекарствами (включая индуцированную аспирином и НПВП) и индуцированную пылью астму, как перемежающуюся, так и хроническую, и всех степеней тяжести, и другие случаи гиперчувствительности дыхательных путей; хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); бронхит, включая инфекционный и

эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; муковисцидоз; саркоидоз; легкое фермера и родственные заболевания; гиперчувствительный пневмонит; фиброз легких, включая криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатические интерстициальные пневмонии, осложняющие фиброз противоопухолевую терапию и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения при трансплантации легкого; васкулярные и тромботические расстройства легочной сосудистой системы и легочную гипертензию; противокашлевую активность, включающую лечение хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенного кашля; острый и хронический ринит, включающий медикаментозный ринит и вазомоторный ринит; хронический и сезонный аллергический ринит, включающий нервный ринит (сенную лихорадку); полипоз носа; острую вирусную инфекцию, включающую насморк, и инфекцию вследствие респираторно-синцитиального вируса, гриппа, коронавируса (включающего SARS) и аденовируса;

2. кости и суставы: поражения кожи ревматического или подагрического происхождения, ассоциированные с остеоартритом/остеоартрозом или включающие остеоартрит/остеоартроз, как первичные, и как и вторичные по отношению, например, к врожденной дисплазии тазобедренного сустава; шейный и поясничный туберкулез и боль в нижней части спины и шее; ревматоидный артрит и болезнь Стилла; серонегативные спондилоартропатии, включающие анкилозирующий туберкулез, псориатический артрит, реактивный артрит и недифференцированную спондилоартропатию; септический артрит и другие связанные с инфекцией артропатии и расстройства костей, такие как туберкулез, включая болезнь Потта и синдром Понсе; острый и хронический кристалл-индуцированный синовит, включающий уратную подагру, болезнь отложения пирофосфата кальция, и воспаление сухожилия, синовиальной сумки, связанное с апатитом кальция; болезнь Бехчета; первичный и вторичный синдром Шегрена; системный склероз и ограниченную склеродермию; системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани и недифференцированное заболевание соединительной ткани; воспалительные миопатии, включающие дерматомиозиты и полимиозит; ревматическую полимиалгию; ювенильный артрит, включающий идиопатические воспалительные поражения кожи ревматического или подагрического происхождения независимо от распределения суставов и ассоциированных синдромов, и ревматическую атаку и ее системные осложнения; васкулиты, включающие гигантоклеточный артериит, артериит Такаю, синдром Черджа-Стросс, узелковый полиартериит, микроскопический полиартериит и васкулиты, ассоциированные с вирусной инфекцией, реакциями гиперчувствительности, криоглобулинами и паратопротеинами; боль в нижней части спины; семейную средиземноморскую лихорадку, синдром Макла-Уэлса и семейную ирландскую лихорадку, болезнь Кикуши; индуцированные лекарствами артралгии, тендиниты и миопатии;

3. боль и ремоделирование соединительной ткани при скелетно-мышечных расстройствах вследствие травмы (например, спортивной травмы) или заболевания: артриты (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагру или кристаллическую артропатию), другое заболевание суставов (такое, как дегенерация межпозвоночного диска или дегенерация височно-нижнечелюстного сустава), заболевание, ремоделирующее кости (такое, как остеопороз, болезнь Педжета или

остеонекроз), полихондриты, склеродермию, смешанное расстройство соединительной ткани, спондилоартропатии или периодонтальное заболевание (такое, как периодонтит);

5 4. кожа: псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы и реакции гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматит; себорейный дерматит, герпетический дерматит, красный плоский лишай, склеротический и атрофический лишай, гангренозную приодермию, саркоид
10 кожи, дискоидную красную волчанку, пемфигус, пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулиты, токсические эритемы, подкожные эозинофилии, гнездную алопецию, облысение по мужскому типу, синдром Свита, болезнь Вебера-Кристиана, мультиморфную эритему; целлюлит, как инфекционный, так и неинфекционный; панникулит; кожные
15 лимфомы, немеланомный рак кожи и другие диспластические поражения; индуцированные лекарствами расстройства, включающие локальные лекарственные сыпи;

5. глаза: блефарит; конъюнктивит, включая хронический и весенний аллергический конъюнктивит; ирит; передний и задний увеит; хориоидит;
20 аутоиммунные; дегенеративные или воспалительные расстройства, воздействующие на сетчатку; офтальмит, включающий симпатический офтальмит; саркоидоз; инфекции, включающие вирусные, грибковые и бактериальные;

6. желудочно-кишечный тракт: глоссит, гингивит, периодонтит; эзофагит, включая рефлюкс; эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона,
25 колит, включающий язвенный колит, проктит, зуд заднего прохода; целиакию, синдром раздраженного кишечника и пищевые аллергии, который могут оказывать эффекты, далекие от кишечника (например, мигрень, ринит или экзема);

7. абдоминальные: гепатит, включая аутоиммунный, алкогольный и вирусный;
30 фиброз и цирроз печени; холецистит; панкреатит, как острый, так и хронический;

8. мочеполовые: нефрит, включающий интерстициальный и гломерулонефрит; нефротический синдром; цистит, включающий острый и хронический (интерстициальный) цистит и язву Ханнера; острый и хронический уретрит, простатит, эпидидимит, оофорит и сальпингит; вульвовагинит; болезнь Пейрони;
35 эректильную дисфункцию (как у мужчин, так и женщин);

9. отторжение аллотрансплантата: острое и хроническое после, например, трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или роговицы или после переливания крови; или хроническую болезнь "трансплантат против
40 хозяина";

10. ЦНС: болезнь Альцгеймера и другие демонтирующие расстройства, включающие болезнь CJD (болезнь Крейтцфельда-Якоба) и nvCJD (новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба); амилоидоз; рассеянный склероз и другие демиелинизирующие синдромы; церебральный атеросклероз и васкулит; височный
45 артрит; тяжелую миастению; острую и хроническую боль (острую, периодическую или постоянную, независимо от центрального или периферического происхождения), включающую висцеральную боль, головную боль, мигрень, невралгию тройничного нерва, атипичную лицевую боль, боль в суставах и костях, боль, возникающую
50 вследствие рака и опухолевой инвазии, невропатические болевые синдромы, включающие диабетическую, постгерпетическую и ВИЧ-ассоциированную невропатию; нейросаркоидоз; осложнения в центральной и периферической нервной системе при злокачественных, инфекционных или аутоиммунных процессах;

11. другие аутоиммунные и аллергические расстройства, включающие зоб Хасимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, эозинофильный фасциит, гипер-IgE синдром, антифосфолипидный синдром;

12. другие расстройства с воспалительным или иммунологическим компонентом; включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), лепру, синдром Сезари и паранеопластические синдромы;

13. сердечно-сосудистые: атеросклероз, воздействующий на коронарное и периферическое кровообращение; перикардит; миокардит, воспалительные и аутоиммунные кардиомиопатии, включающие миокардиальный саркоид; ишемические поражения при реперфузии; эндокардит, вальвулит и аортит, включающий инфекционный (например, сифилитический); васкулиты; расстройства проксимальных и периферических вен, включающие флебит и тромбоз, включая тромбоз глубоких вен и осложнения варикозных вен;

14. онкология: лечение обычных видов рака, включающих опухоли и злокачественные опухоли предстательной железы, молочной железы, легкого, яичника, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и головного мозга, воздействующие на костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные системы, такие как лимфома Ходжкина и не-Ходжкина; включающие предупреждение и лечение метастатического заболевания и опухолевых рецидивов, и паранеопластических синдромов; и

15. желудочно-кишечный тракт: целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит, неопределенный колит, расстройство раздраженного кишечника, невоспалительную диарею, пищевые аллергии, которые могут оказывать эффекты, далекие от кишечника, например мигрень, ринит и экзема.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает в себя "профилактику", если нет специальных указаний на обратное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует интерпретировать соответствующим образом.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения болезненного состояния у млекопитающего, страдающего указанным заболеванием или подверженного риску возникновения указанного заболевания, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении хронического обструктивного заболевания легких (COPD) (такого, как необратимое COPD).

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения COPD.

5 В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении астмы.

10 В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения астмы.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ лечения хронического обструктивного заболевания легких (COPD) (такого, как необратимое COPD), у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение
15 млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ лечения астмы у теплокровного животного, такого как человек, включающий введение
20 млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как определено в данной заявке выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

С целью применения соединения по изобретению для терапевтического лечения теплокровного животного, такого как человек, указанный ингредиент обычно
25 готовят в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции.

Поэтому в другом аспекте в настоящем изобретении предложена
30 фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению, как определено в данной заявке выше, и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель. В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения указанной композиции, включающий смешивание активного ингредиента с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем
35 или носителем. В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать, например, 0,05-99 масс.% (процент по массе), такой как 0,05-80 масс.%, например 0,10-70 масс.%, такой как 0,10-50 масс.% активного ингредиента, где все проценты по массе основаны на общей композиции.

40 Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить стандартным способом для болезненного состояния, которое желательно лечить, например, посредством местного (например, в легкое и/или дыхательные пути или на кожу), перорального, ректального или парентерального введения. Для этих целей соединения по данному изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов
45 способами, известными в данной области техники, в форме, например, аэрозолей, сухих порошковых препаратов, таблеток, капсул, сиропов, порошков, гранул, водных или масляных растворов или суспензий, (липидных) эмульсий, диспергируемых порошков, суппозиторий, мазей, кремов, капель и стерильных
50 инъектируемых водных или масляных растворов или суспензий.

Подходящая фармацевтическая композиция по данному изобретению представляет собой композицию, подходящую для перорального введения в стандартной лекарственной форме, например таблетке или капсуле, которая

содержит от 0,1 мг до 1 г активного ингредиента.

В другом аспекте фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой композицию, подходящую для внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции. Каждый пациент может получать, например, внутривенную, подкожную или внутримышечную дозу от $0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ до $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ соединения по данному изобретению, например в диапазоне от $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ до $20 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, причем композицию вводят 1-4 раза в сутки. Внутривенную, подкожную и внутримышечную дозу можно вводить посредством болюсной инъекции.

Альтернативно, внутривенную дозу можно вводить посредством непрерывной инфузии в течение периода времени. Альтернативно, каждый пациент будет получать суточную пероральную дозу, которая приблизительно эквивалентна суточной парентеральной дозе, причем композицию вводят 1-4 раза в сутки.

Другая подходящая фармацевтическая композиция по данному изобретению представляет собой композицию, подходящую для ингаляционного введения, причем ингаляция является особенно полезным способом введения соединений по изобретению при лечении респираторных заболеваний, таких как хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) или астма. При введении посредством ингаляции соединения формулы (I) можно эффективно использовать в дозах мкг диапазона, например 0,1-500 мкг, 0,1-50 мкг, 0,1-40 мкг, 0,1-30 мкг, 0,1-20 мкг, 0,1-10 мкг, 5-10 мкг, 5-50 мкг, 5-40 мкг, 5-30 мкг, 5-20 мкг, 5-10 мкг, 10-50 мкг, 10-40 мкг, 10-30 мкг или 10-20 мкг активного ингредиента.

В воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, как определено в данной заявке выше, в ассоциации с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, которая изготовлена в виде препарата для ингаляционного введения.

При введении посредством ингаляции могут быть использованы дозирующие ингаляторные устройства для введения активного ингредиента, диспергированного в подходящем пропелленте, и с дополнительными эксципиентами, такими как этанол, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества или стабилизирующие агенты, или без них. Подходящие пропелленты включают в себя углеводородные, хлорфторуглеродные и гидрофторалкановые (например, гептафторалкановые) пропелленты или смеси любых таких пропеллентов. Предпочтительные пропелленты представляют собой P134a и P227, каждый из которых может быть использован отдельно или в комбинации с другими пропеллентами и/или поверхностно-активным веществом и/или другими эксципиентами. Также могут быть использованы распыляющиеся водные суспензии или предпочтительно растворы с корректировкой подходящего pH и/или тоничности или без нее или в виде препаратов для однократного или многократного введения.

Ингаляторы сухого порошка могут быть использованы для введения активного ингредиента отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, в последнем случае либо в виде тонкоизмельченного порошка, либо в виде упорядоченной смеси. Ингалятор сухого порошка может быть однодозовым и многодозовым, и в нем можно использовать сухой порошок или порошоксодержащую капсулу.

Устройства, такие как дозирующий ингалятор, небулайзер и ингалятор сухого порошка, хорошо известны, и существует множество таких устройств.

Изобретение также относится к комбинированным терапиям, где соединение по изобретению, или фармацевтическую композицию, или препарат, содержащие

соединение по изобретению, вводят одновременно или последовательно или в виде объединенного препарата с другим терапевтическим агентом или агентами для лечения одного или более из перечисленных состояний.

В частности, для лечения воспалительных заболеваний, таких как (но не ограничиваясь этим) ревматоидный артрит, остеоартрит, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), псориаз и воспалительное заболевание кишечника, соединения по изобретению могут быть объединены с агентами, перечисленными ниже.

Нестероидные противовоспалительные агенты (далее NSAID), включающие неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2, используемые местно или системно (такие, как пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, такие как напроксен, флурбипрофен, фенопрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, такие как мефенамовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, такие как фенилбутазон, салицилаты, такие как аспирин); селективные ингибиторы COX-2 (такие, как мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб и эторикоксиб); доноры оксида азота, ингибирующие циклооксигеназу (CINOD); глюкокортикостероиды (вводимые местным, пероральным, внутримышечным, внутривенным или внутрисуставным путями); метотрексат; лефлуномид; гидроксихлорохин; d-пеницилламин; ауранофин или другие парентеральные или пероральные препараты золота; анальгетики; диацереин; внутрисуставные средства, такие как производные гиалуроновой кислоты; и пищевые добавки, такие как глюкозамин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению вместе с цитокином или агонистом или антагонистом цитокиновой функции (включая агенты, которые действуют на цитокиновые сигнальные пути, такие как модуляторы системы SOCS), включающие альфа-, бета- и гамма-интерфероны; инсулинподобный фактор роста типа I (IGF-1); интерлейкины (IL), включающие IL1-17, и антагонисты или ингибиторы интерлейкинов, такие как анакинра; ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), такие как моноклональные антитела против TNF (например, инфликсимаб; адалимумаб и CDP-870) и антагонисты рецептора TNF, включающие молекулы иммуноглобулина (такие, как этанерцепт) и низкомолекулярные агенты, такие как пентоксифиллин.

Кроме того, изобретение относится к комбинации соединения по изобретению с моноклональными антителами, нацеленными на В-лимфоциты (такими, как CD20 (ритуксимаб), MRA-alLi6R и Т-лимфоциты, CTI-A4-Ig, NuMax II-15).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с модулятором функции хемокинового рецептора, таким как антагонист CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для C-C семейства); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для C-X-C семейства) и CX₃CR1 для C-X₃-C семейства.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором матриксной металлопротеазы (MMP), т.е. стромелизинов, коллагеназ и желатиназ, а также агреканыз; особенно коллагеназы-1 (MMP-1), коллагеназы-2 (MMP-8), коллагеназы-3 (MMP-13), стромелизина-1 (MMP-3), стромелизина-2 (MMP-10) и стромелизина-3 (MMP-11) и MMP-9, и MMP-12, включая агенты, такие как доксициклин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и ингибитора биосинтеза лейкотриенов, ингибитора 5-

липоксигеназы (5-LO) или антагониста белка, активирующего 5-
 липоксигеназу (FLAP), такого как зилейтон; АВТ-761; фенлейтон; тепоксалин; Abbott-
 79175; Abbott-85761; М-(5-замещенный)-тиофен-2-алкилсульфонамид; 2,6-ди-трет-
 бугилфенолгидразоны; метокситетрагидропираны, такие как Zeneca ZD-2138;
 5 соединение SB-210661; пиридинил-замещенное 2-цианонафталиновое соединение,
 такое как L-739,010; 2-цианохинолиновое соединение, такое как L-746,530; или
 индольное или хинолиновое соединение, такое как МК-591, МК-886 и BAY x 1005.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 10 изобретению и антагониста рецепторов для лейкотриенов (LT) В4, LTC4, LTD4
 и LTE4, выбранного из группы, состоящей из фенотиазин-3-олов, таких как L-651,392;
 амидиносоединений, таких как CGS-25019С; бензоксаламинов, таких как
 онтазоласт; бензолкарбоксимидамидов, таких как ВПЛ 284/260; и соединений, таких
 как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525,
 15 Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY x 7195.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), такого как метилксантин,
 включающего теофиллин и аминофиллин; селективного ингибитора
 20 изофермента PDE, включающего ингибитор PDE4, ингибитор изоформы PDE4D или
 ингибитор PDE5.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и антагониста гистаминового рецептора 1 типа, такого как цетиризин,
 лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемизол,
 25 азеластин, левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин;
 используемой перорально, местно или парентерально.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и ингибитора протонной помпы (такого, как омепразол) или
 30 гастропротективного антагониста гистаминового рецептора 2 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и антагониста гистаминового рецептора 4 типа.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и сосудосуживающего симпатомиметического агониста альфа-
 35 1/альфа-2 адренорецептора, такого как пропилгекседрин, фенилэфрин,
 фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолина гидрохлорид,
 оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, ксилометазолина
 гидрохлорид, трамазолина гидрохлорид или этилнорэпинефрина гидрохлорид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 40 изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и антихолинергического
 агониста, включающего антагонист мускаринового рецептора (M1, M2 и M3), такой
 как атропин, гиосцин, глюкопирролат, ипратропия бромид, тиотропия бромид,
 окситропия бромид, пирензепин или телензипин.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 45 изобретению и агониста бета-адренорецептора (включающего бета-рецептор 1-4
 подтипов), такого как изопреналин, сальбутамол, формотерол, салметерол,
 тербуталин, орципреналин, битолтерола мезилат, пирбутерол или индакатерол или
 его хиральный энантиомер.
 50

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по
 изобретению и хромона, такого как кромогликат натрия или недокромил натрия.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по

изобретению с глюкокортикоидом, таким как флунизол, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклезонид или мометазона фураат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с агентом, который модулирует ядерный гормональный рецептор, такой как PPARs.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению вместе с иммуноглобулином (Ig) или препаратом Ig или антагонистом или антителом, модулирующим функцию Ig, таким как анти-IgE (например, омализумаб).

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и другого системного или применяемого местно противовоспалительного агента, такого как талидомид или его производное, ретиноид, дитранол или кальципотриол.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и комбинаций аминосалицилатов и сульфамида, такого как сульфасалазин, месалазин, балсалазид и олсалазин; и иммуномодулирующих агентов, таких как тиопурины, и кортикостероидов, таких как будесонид.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению вместе с антибактериальным агентом, таким как производное пенициллина, тетрациклин, макролид, бета-лактам, фторхинолон, метронидазол, ингаляционный аминогликозид; противовирусным агентом, включающим ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, цидофовир, амантадин, римантадин, рибавирин, занамавир и осельтамавир; ингибитором протеазы, таким как индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин или зидовудин; или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как невирапин или эфавиренц.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и сердечно-сосудистого агента, такого как блокатор кальциевых каналов, блокатор бета-адренорецептора, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина-2; агента, снижающего уровень липидов, такого как статин или фибрат; модулятора морфологии клеток крови, такого как пентоксифиллин; тромболитического агента или антикоагулянта, такого как ингибитор агрегации тромбоцитов.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и агента ЦНС, такого как антидепрессант (такой, как сертралин), лекарственное средство против болезни Паркинсона (такое, как депренил, L-допа, ропинирол, прамипексол, ингибитор МАОВ (моноаминоксидаза-Б), такой как селегин и разагилин, ингибитор α -синапсина, такой как тасмар, ингибитор А-2, ингибитор обратного захвата дофамина, антагонист NMDA (N-метил-D-аспаратный рецептор), агонист никотина, агонист дофамина или ингибитор нейрональной синтазы оксида азота) или лекарственное средство против болезни Альцгеймера, такое как донепезил, ривастигмин, такрин, ингибитор COX-2, пропентофиллин или метрифонат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и агента для лечения острой или хронической боли, такого как центрально или периферически действующий анальгетик (например, опиоид или его

производное), карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия, амитриптилин или другие антидепрессанты, парацетамол или нестероидный противовоспалительный агент.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению вместе с парентерально или местно применяемым (включая ингаляционный) локальным анестезирующим агентом, таким как лигнокаин или его производное.

Соединение по настоящему изобретению также может быть использовано в комбинации с противоостеопорозным агентом, включающим гормональный агент, такой как ралоксифен, или бифосфонат, такой как алендронат.

Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению вместе с: (1) ингибитором триптазы; (2) антагонистом тромбоцит-активирующего фактора (PAF); (3) ингибитором интерлейкин-превращающего фермента (ICE); (4) ингибитором IMPDH (инозинмонофосфатдегидрогеназы); (5) ингибиторами молекул адгезии, включающими антагонист VLA-4; (6) катепсином; (7) ингибитором киназы, таким как ингибитор тирозинкиназы (такой, как Btk, Itk, Jak3 или MAP, например gefitinib или иматиниба мезилат), серин/треонинкиназы (такой, как ингибитор MAP-киназы, такой как p38, JNK, протеинкиназы A, B или C или IKK) или киназы, вовлеченной в регуляцию клеточного цикла (такой, как циклин-зависимая киназа); (8) ингибитором глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; (9) антагонистом B_1 - или B_2 -кининового рецептора; (10) агентом против подагры, например колхицином; (11) ингибитором ксантиноксидазы, например аллопуринолом; (12) агентом, способствующим выведению мочевой кислоты, например пробенецидом, сульфипиразоном или бензбромароном; (13) средством, усиливающим секрецию гормона роста; (14) трансформирующим фактором роста (TGF β); (15) тромбоцитарным фактором роста (PDGF); (16) фактором роста фибробластов, например основным фактором роста фибробластов (bFGF); (17) гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF); (18) капсаициновым кремом; (19) антагонистом тахикининового NK1- или NK3-рецептора, таким как NKP-608C, SB-233412 (талнетант) или D-4418; (20) ингибитором эластазы, таким как UT-77 или ZD-0892; (21) ингибитором TNF-альфа-превращающего фермента (TACE); (22) ингибитором индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS); (23) молекулой, гомологичной рецептору хемоаттрактанта, экспрессирующейся на клетках TH2 (такой, как антагонист CRTH2); (24) ингибитором P38; (25) агентом, модулирующим функцию Toll-подобных рецепторов (TLR), (26) агентом, модулирующим активность пуринергических рецепторов, таких как P2X7; или (27) ингибитором активации транскрипционного фактора, такого как NFkB, API или STATS.

Соединение по изобретению также может быть использовано в комбинации с существующим терапевтическим агентом для лечения рака, например, подходящие агенты включают в себя:

(1) антипролиферативное/противоопухолевое лекарственное средство или их комбинацию, используемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующий агент (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид или нитрозомочевина); антиметаболит (например, антифолат, такой как фторпириимидин, например, 5-фторурацил или тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабинозид, гидроксимочевина, гемцитабин или паклитаксел); противоопухолевый антибиотик (например, антрациклин, такой как адриаамин, блеомицин, доксорубин, дауномицин,

эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин или митрамицин);
 антимиотический агент (например, алкалоид барвинка, такой как винкристин,
 винбластин, виндезин или винорелбин, или анатоксин, такой как таксол или
 таксотер); или ингибитор топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксин, такой
 как этопозид, тенипозид, амсакрин, топотекан или камптотецин);

(2) цитостатический агент, такой как антиэстроген (например, тамоксифен,
 торемифен, ралоксифен, дролоксифен или идоксифен), понижающий регулятор
 эстрогенового рецептора (например, фулвестрант), антиандроген (например,
 бикалутамид, флутамид, нилутамид или ципротерона ацетат), антагонист LHRH или
 агонист LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин или бусерелин), прогестоген
 (например, мегестрола ацетат), ингибитор ароматазы (например, в виде анастрозола,
 летроззола, воразола или эксеместана) или ингибитор 5 α -редуктазы, такой как
 финастерид;

(3) агент, который ингибирует инвазию раковых клеток (например, ингибитор
 металлопротеиназы, такой как маримастат, или ингибитор функции рецептора
 активатора плазминогена урокиназного типа);

(4) ингибитор функции фактора роста, например: антитело к фактору роста
 (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб или анти-erbB1 антитело цетуксимаб
 [C225]), ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор тирозинкиназы или ингибитор
 серин/треонинкиназы, ингибитор семейства эпидермальных факторов роста
 (например, ингибитор тирозинкиназы семейства EGFR, такой как N-(3-хлор-4-
 фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб,
 AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин
 (эрлотиниб, OSI-774) или 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-
 морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (C1 1033)), ингибитор семейства
 тромбоцитарных факторов роста, или ингибитор семейства факторов роста
 гепатоцитов;

(5) антиангиогенный агент, такой как агент, который ингибирует эффекты
 сосудистого эндотелиального фактора роста (например, антитело бевацизумаб
 против фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток, соединение, раскрытое
 в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 или WO 98/13354), или соединение, которое
 работает по другому механизму (например, линомид, ингибитор функции интегрин
 $\alpha_v\beta_3$ или ангиостатин);

(6) агент, повреждающий сосуды, такой как комбретагестин A4, или соединение,
 раскрытое в WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434
 или WO 02/08213;

(7) агент, используемый в антисмысловой терапии, например агент, направленный
 на одну из мишеней, перечисленных выше, такой как ISIS 2503, антисенс анти-ras;

(8) агент, используемый в генотерапевтическом подходе, например подходы для
 замены аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1
 или BRCA2, GDEPT подходы (геннаправленная ферментная пролекарственная
 терапия), таких как подходы с использованием цитозиндеаминазы, тимидинкиназы
 или бактериального фермента нитроредуктазы и подходы для увеличения
 переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная
 терапия множественной лекарственной устойчивости; или

(9) агент, используемый в иммунотерапевтическом подходе, например
 подходы ex vivo и in vivo для увеличения иммуногенности опухолевых клеток
 пациента, таких как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2,

интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходах для снижения Т-клеточной толерантности, подходах с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходах с использованием цитокин-трансфицированных опухолевых клеточных линий и подходах с использованием антиидиотипических антител.

В еще одном воплощении в настоящем изобретении предложен фармацевтический продукт, содержащий, в комбинации, первый активный ингредиент, который представляет собой соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), как описано выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один другой активный ингредиент, выбранный из:

- ингибитора фосфодиэстеразы
- агониста β_2 -адренорецептора
- модулятора функции хемокинового рецептора
- ингибитора протеазы
- стероидного агониста глюкокортикоидного рецептора
- антихолинергического агента и
- нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора.

Фармацевтический продукт согласно данному воплощению может представлять собой, например, фармацевтическую композицию, содержащую первый и другие активные ингредиенты в смеси. Альтернативно, фармацевтический продукт может содержать, например, первый и другие активные ингредиенты в отдельных фармацевтических препаратах, подходящих для одновременного, последовательного или раздельного введения пациенту, нуждающемуся в этом.

Фармацевтический продукт по данному воплощению находит особое применение в лечении респираторных заболеваний, таких как астма, COPD или ринит.

Примеры ингибитора фосфодиэстеразы, который может быть использован в фармацевтическом продукте согласно данному воплощению, включают в себя ингибитор PDE4, такой как ингибитор изоформы PDE4D, ингибитор PDE3 и ингибитор PDE5. Примеры включают в себя соединения:

- (Z)-3-(3,5-дихлор-4-пиридил)-2-[4-(2-инданилокси-5-метокси-2-пиридил)пропеннитрил,
- N-[9-амино-4-оксо-1-фенил-3,4,6,7-тетрагидропирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3(R)-ил]пиридин-3-карбоксамид (C1-1044),
- 3-(бензилокси)-1-(4-фторбензил)-N-[3-(метилсульфонил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
- (1S-экзо)-5-[3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-4-метоксифенил]тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (атизорам),
- N-(3,5-дихлор-4-пиридирил)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-1H-индол-3-ил]-2-оксоацетамид (AWD-12-281),
- β -[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-пропанамид (CDC-801),
- N-[9-метил-4-оксо-1-фенил-3,4,6,7-тетрагидропирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3(R)-ил]пиридин-4-карбоксамид (C1-1018),
- цис-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновая кислота (циломиласт),
- 8-амино-1,3-бис(циклопропилметил)ксантин (ципамфиллин),
- N-(2,5-дихлор-3-пиридирил)-8-метокси-5-хинолинкарбоксамид (D-4418),

5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилиден)-2-иминотиазолидин-4-он (дарбуфелон),
 2-метил-1-[2-(1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-1-пропанон (ибудиласт),
 2-(2,4-дихлорфенилкарбонил)-3-уреидобензофуран-6-ила метансульфонат
 5 (лиримиласт),
 (-)-(R)-5-(4-метокси-3-пропоксифенил)-5-метилоксазолидин-2-он (мезопрам),
 (-)-цис-9-этокси-8-метокси-2-метил-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-6-(4-
 диизопропиламинокарбонилфенил)-бензо[c][1,6]нафтиридин (пумафентрин),
 10 3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлор-4-пиридил)-4-
 (диформетокси)бензамид(рофлумаил),
 N-оксид рофлумаила, 5,6-диэтоксибензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота (тибенела),
 2,3,6,7-тетрагидро-2-(мезитилимино)-9,10-диметокси-3-метил-4H-пиримидо[6,1-a]
 15 изохинолин-4-он (трехинзин) и
 3-[[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]метил]-N-этил-8-(1-метилэтил)-3H-
 пурин-6-амин (V-11294A).

Примеры агониста β_2 -адренорецептора, который может быть использован в
 20 фармацевтическом продукте согласно данному воплощению, включают в себя
 метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол (например,
 в виде сульфата), формотерол (например, в виде fumarата), салметерол (например, в
 виде ксинафоата), тербуталин, орципреналин, битолтерол (например, в виде
 мезилата), пирбутерол или индакатерол. Агонист β_2 -адренорецептора по данному
 25 воплощению может представлять собой β_2 -агонисты длительного действия,
 например салметерол (например, в виде ксинафоата), формотерол (например, в виде
 fumarата), бамбутерол (например, в виде гидрохлорида), кармотерол (ТА 2005,
 химически идентифицированный как 2-(1H)-хинолон, 8-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[[2-
 30 (4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]моногидрохлорид, [R-(R*,R*)] также
 идентифицированный под регистрационным номером в Chemical Abstract Service
 137888-11-0 и раскрытый в патенте США №4579854), индакатерол (CAS №312753-06-
 3; QAB-149), производные форманилида, например 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-
 35 (формиламино)-4-гидроксифенил]-2-гидроксиэтил}амино)гексил]-окси}
 бутил)бензолсульфонамид, как раскрыто в WO 2002/76933, производные
 бензолсульфонамида, например 3-(4-{[6-({(2R)-2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-
 (гидроксиметил)фенил]этил}амино)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамид, как
 раскрыто в WO 2002/88167, ариланилиновые агонисты рецепторов, как раскрыто
 40 в WO 2003/042164 и WO 2005/025555, индольные производные, как раскрыто в WO
 2004/032921, в US 2005/222144, соединения GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK
 642444 и GSK 678007.

Примеры модулятора функции хемокинового рецептора, которые могут быть
 использованы в фармацевтическом продукте согласно данному воплощению,
 45 включают в себя антагонист рецептора CCR1.

Примеры ингибитора протеазы, которые могут быть использованы в
 фармацевтическом продукте согласно данному воплощению, включают в себя
 ингибитор нейтрофильной эластазы или ингибитор MMP12.

Примеры стероидного агониста глюкокортикоидного рецептора, которые могут
 быть использованы в фармацевтическом продукте согласно данному воплощению,
 50 включают в себя будесонид, флутиказон (например, в виде сложного эфира
 пропионата), мометазон (например, в виде сложного эфира фууроата), беклометазон

(например, в виде сложных эфиров 17-пропионата или 17,21-дипропионата), циклесонид, лотепреднол (в виде, например, этабоната), этипреднол (в виде, например, диклоацетата), триамцинолон (например, в виде ацетонида), флунизолит, зотиказон, флумоксонид, рофлепонид, бутиксокорт (например, в виде сложного эфира пропионата), преднизолон, преднизон, типредан, сложные эфиры стероидов, например, 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -тиокарбоновой кислоты S-фторметилловый сложный эфир, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилокси-андроста-1,4-диен-17 β -тиокарбоновой кислоты S-(2-оксо-тетрагидро-фуран-3S-иловый) сложный эфир и 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -тиокарбоновой кислоты S-фторметилловый сложный эфир, сложные эфиры стероидов согласно DE 4129535, стероиды согласно WO 2002/00679, WO 2005/041980 или стероиды GSK 870086, GSK 685698 и GSK 799943.

Примеры антиантхолинергического агента, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте согласно данному воплощению, включают в себя, например, антагонист мускаринового рецептора (например, антагонист M1, M2 или M3, такой как антагонист M3), например ипратропий (например, в виде бромида), тиотропий (например, в виде бромида), окситропий (например, в виде бромида), толтеродин, пирензепин, телензепин, гликопиррония бромид (такой как R,R-гликопиррония бромид или смесь R,S- и S,R-гликопиррония бромида); мепензолат (например, в виде бромида), хинуклидиновое производное, такое как 3-(R)-(2-гидрокси-2,2-дифенил-2-илацетокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азония-бицикло[2.2.2]октана бромид, как раскрыто в US 2003/0055080, хинуклидиновые производные, как раскрыто в WO 2003/087096 и WO 2005/115467, и DE 10050995; или GSK 656398 или GSK 961081.

Примеры модулятора нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора, которые могут быть использованы в фармацевтическом продукте согласно данному воплощению, включают в себя модуляторы, описанные в WO 2006/046916.

Экспериментальные способы

Были использованы следующие аббревиатуры:

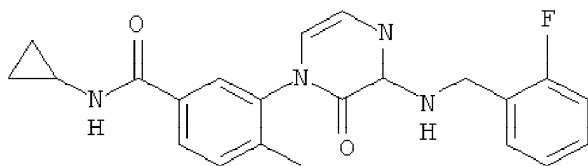
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
THF	тетрагидрофуран
DMA	N,N-диметилацетамид
DCM	дихлорметан.

В примерах спектры ЯМР измеряли на спектрометре Varian Unity Inova на частоте для протонов либо 300, либо 400 МГц. Реакционные смеси, которые нагревали посредством микроволнового излучения, осуществляли с использованием CEM Discover Microwave. Примеры, имеющие хиральный центр, могут проявиться в ЯМР в виде смеси ротамеров. Спектры MS (масс-спектрометрия) измеряли либо на спектрометре Agilent 1100 MSD G1946D, либо на спектрометре Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Разделения посредством препаративной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) осуществляли с использованием колонки Waters Symmetry[®], или Xterra[®], или Phenomenex Gemini[®], используя 0,1% водную трифторуксусную кислоту: ацетонитрил, 0,1% водный аммиак: ацетонитрил или 0,1% ацетат аммония: ацетонитрил в качестве элюента. Смола SCX и NH₂ получали

от Varian Incorporated. Названия соединений получали с использованием имеющегося в продаже программного пакета присвоения названий химическим соединениям Index ACDLABS 8.0.

Пример 1

N-Циклопропил-3-[3-(2-фтор-бензиламино)-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил]-4-метилбензамид



а) 3-[(Цианометил)амино]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К перемешиваемому раствору 3-амино-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (10,0 г) в сухом тетрагидрофуране добавляли N,N-диизопропилэтиламин (12,6 мл) с последующим добавлением бромацетонитрила (5,1 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в атмосфере азота с перемешиванием в течение 12 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (12,4 г).

MS: APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении)(+ve) 178 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 300 МГц) 7.31 (1H, dd), 7.23-7.17 (2H, m), 5.91 (1H, t), 4.33 (2H, d), 3.83 (3H, s), 2.17 (3H, s).

б) 3-(3,5-Дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К 3-[(цианометил)амино]-4-метилбензойной кислоты метиловому эфиру (Пример 1а, 5,0 г) добавляли 1,2-дихлорбензол (50 мл) и оксалилбромид (11,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом. В результате очистки (хроматография на SiO₂ с элюцией дихлорметаном) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (7,2 г).

MS: APCI(+ve) 401/403/405 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.08 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.25 (3H, s).

с) N-Циклопропил-3-[3-(2-фторбензиламино)-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил]-4-метилбензамид

К перемешиваемому раствору 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (Пример 1б, 0,1 г) в тетрагидрофуране (1 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (38 мкл) и 2-фторбензолметанамин (31 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли по каплям циклопропиламин (0,13 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 750 мкл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (2 мл) с последующим добавлением формиата аммония (0,3 г) и 10% палладия на углероде (30 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC

(колонка Gemini, элюент 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (58 мг).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H)⁺.

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.44 (1H, d), 7.90-7.85 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.35-7.26 (2H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m).

Следующие примеры 2-49 (см. табл.1 в конце описания) получали и очищали способом, аналогичным Примеру 1с.

Пример 2

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2M)-пиразинил]бензамид

Пример 3

N-Циклопропил-3-[3-[[3-(диметиламино)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 4

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 5

N-Циклопропил-3-[3-[[2-(диметиламино)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 6

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[3-(4-морфолинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 7

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(метиламино)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 8

N-Циклопропил-3-[3-[(3-метоксипропил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 9

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[2-(2-пиридилил)этил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 10

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2-фенилэтил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 11

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 12

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(фениламино)-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 13

N-Циклопропил-3-[3-[[3-(метоксифенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 14

4-Метил-3-[3-[[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-(1-метилпропил)бензамид

Пример 15

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1R)-1-фенилэтил]амино]-1(2H)-пиразинил бензамид

Пример 16

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1(1R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 17

N-Циклопропил-3-[3-[[1(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 18

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[(1-метил-1-фенилэтил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 19

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[метил(фенилметил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 20

N-Циклопропил-3-[3-[[4-метоксифенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 21

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 22

N-Циклопропил-3-[3-[[3-фторфенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 23

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2-пиридинилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 24

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(3-пиридинилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 25

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[4-(метилсульфонил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 26

N-Циклопропил-3-[3-[[2-метоксифенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 27

3-[3-[(1H-Бензимидазол-2-илметил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Пример 28

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(3-хинолинилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 29

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинил]метил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 30

N-Циклопропил-3-[3-(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 31

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2-тиенилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 32

3-[3-[(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Пример 33

5 N-Циклопропил-3-[3-[[4-фторфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 34

10 N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-фенил-2-(1-пирролидинил)этил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 35

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-4-фенил-4-пиперидинил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 36

15 N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(3-фенилпропил)амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 37

20 N-Циклопропил-3-[3-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 38

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1R)-1-фенилпропил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 39

25 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[2-метилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 40

30 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 41

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[2-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 42

35 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[4-метилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 43

40 3-[3-[(Циклогексилметил)амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Пример 44

3-[3-[(1,1'-Бифенил)-2-илметил)амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Пример 45

45 N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(4-феноксифенил)метил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 46

50 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[3-метилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 47

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1S,2R)-2-фенилциклопропил]амино]-1(2Н)-пиразинил]бензамид

Пример 48

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид

Пример 49

N-Циклопропил-3-[3-[(2,2-диметилпропил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

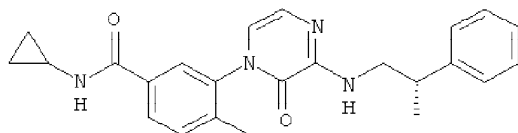
а) Когда амин присутствовал в виде соли, использовали дополнительное количество триэтиламина (38 мкл).

б) Для первоначального замещения требовалось нагревание (120°C в течение 60 минут в микроволновом реакторе), затем смесь охлаждали с последующим добавлением по каплям циклопропиламина (0,13 мл) и бромида циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 750 мкл).

с) Конечная очистка посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент 0,1%-ная трифторуксусная кислота: ацетонитрил).

Пример 50

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2S)-2-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]бензамид



Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл), (S)-2-фенил-1-пропиламина (0,05 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли циклопропиламин (0,2 мл), а затем добавляли бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу концентрировали в вакууме.

Остаток обрабатывали этанолом (5 мл), добавляли влажный 10% палладий на углеороде (45 мг), а затем N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл) и формиат аммония (0,4 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (64 мг).

MS: APCI(+ve) 393 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (3H, m), 6.87 и 6.86 (1H, 2 $\times$ d), 6.68 и 6.67 (1H, 2 $\times$ d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 и 2.06 (3H, 2 $\times$ s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Соединения следующих далее примеров 51-99 (см. табл.2 в конце описания) получали из метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b) и соответствующих аминов, используя общую процедуру, описанную в примере 50.

Пример 51

1,1-Диметилэтиловый эфир [[3-[[[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]метил]фенил]метил]-карбаминовой кислоты

Пример 52

1,1-Диметилэтиловый эфир [[4-[[[4-5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]метил]фенил]метил]-карбаминовой кислоты

Пример 53

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пиперазинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 54

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пирролидинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 55

N-Циклопропил-3-[3-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 56

N-Циклопропил-3-[3-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 57

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2R)-2-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 58

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(2S)-2-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 59

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[3-[4-[2-(1-пирролидинил)этокси]-фенил]-1-пиперидинил]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 60

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пиперидинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 61

N-Циклопропил-3-[3-[2-(диметиламино)-2-фенилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 62

N-Циклопропил-3-[3-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 63

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[2-фенил-2-(1-пирролидинил)этил]-амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 64

N-Циклопропил-3-[3-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 65

N-Циклопропил-3-[3-[(1,1-диметил-2-фенилэтил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 66

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[метил(2-фенилэтил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 67

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(2-фенил-4-морфолинил)-1(2H)-пиразинил]-

бензамид

Пример 68

N-Циклопропил-3-[3-[(2-гидроксифенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 69

N-Циклопропил-3-[3-[[3-[(циклопропиламино)карбонил]фенил]метил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 70

N-Циклопропил-3-[3-[[2-(4-гидроксифенил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 71

N-Циклопропил-3-[3-[[2-(3-гидроксифенил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 72

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[2-(2-метилфенил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 73

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[2-(3-метилфенил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 74

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[2-(4-метилфенил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 75

N-Циклопропил-3-[3-[2-[(2-фторфенил)метил]-1-пирролидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 76

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(1-пиперидинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 77

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 78

N-Циклопропил-3-[3-[(2-этоксифенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 79

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[2-(трифторметил)фенил]метил]-амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 80

N-Циклопропил-3-[3-[(15)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 81

N-Циклопропил-3-[3-[(1R)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 82

N-Циклопропил-β-[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-бензолпропанамид

Пример 83

N-Циклопропил-3-[3-[(3-гидрокси-1-фенилпропил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 84

N-Циклоропил-4-метил-3-[3-[[[(1R)-1-(1-нафталинил)этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 85

N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[(1S)-1-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 86

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(2-фенил-1-пирролидинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 87

1,1-Диметилэтиловый эфир (β R)- β -[[4-[5-((Циклопропиламино)карбонил)-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-бензолпропановой кислоты

Пример 88

N-Циклопропил-3-[3-(циклопропиламино)-2-оксо-1(2N)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 89

(β R)-N-циклопропил- β -[[4-[5-(циклопропиламино)карбонил]-2-метил-фенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино-бензолпропанамид

Пример 90

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-метил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 91

N-Циклопропил-3-[3-[[[2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 92

N-Циклопропил-3-[3-[[[2,3-диметилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 93

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[3-(трифторметил)фенил]метил]-амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 94

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[2-(3-метилфенил)-1-пиперидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 95

N-Циклопропил-3-[3-[[[3,5-диметилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 96

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[2-(3-метилфенил)-1-пирролидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 97

N-Циклопропил-3-[3-[2-(2-метоксифенил)-1-пирролидинил]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 98

N-Циклопропил-3-[3-[[[2,5-диметилфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 99

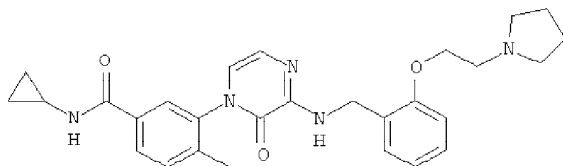
3-[3-[[[3,5-Бис(трифторметил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

а) ^1H ЯМР в CDCl_3

б) Также включен как пример 50

Пример 100

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[2-[2-(1-пирролидинил)этокси]-



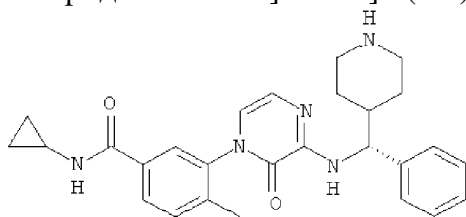
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в тетрагидрофуране (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (38 мкл) и 2-(аминометил)-фенол (34 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего удаляли растворитель. Остаток растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) и добавляли гидрохлорид 1-(2-хлорэтил)-пирролидина (211 мг) и карбонат цезия (808 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и смесь промывали водой и рассолом, затем сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли. Во флакон по каплям добавляли тетрагидрофуран (3 мл), а затем циклопропиламин (0,15 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 1 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (2 мл), а затем формиат аммония (0,3 г) и 10% палладий на углеводе (30 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 100°C , после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества (33 мг).

MS: APCI(+ve) 488 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.24-7.18 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.91-6.86 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 2.89-2.81 (3H, m), 2.59-2.53 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.71-1.65 (4H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m).

Пример 101

Трифторацетат N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[2-(1-пиперидинилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамида



а) Фенилметилловый эфир 4-[(R)-[(R)-(1,1-диметил-этил)сульфинил]амино]фенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты

Смесь бензилового эфира 4-формил-пиперидин-1-карбоновой кислоты (0,96 г), (R)-2-метил-2-пропансульфинамида (0,51 г), безводного сульфата меди(II) (1,5 г) и дихлорметана (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Сульфат меди(II) отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали сухим дихлорметаном (15 мл) и охлаждали до -78°C . По каплям

добавляли раствор бромида фенилмагния в диэтиловом эфире (3 М, 4 мл). Смесь медленно нагревали до 0°C, затем гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl. Смесь перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали в дихлорметан. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток

очищали (SiO₂ хроматография с элюированием смесью изогексан: этилацетат (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения (623 мг).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 400 МГц) 7.38-7.27 (8H, m), 7.22 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.29-4.13 (3H, m), 3.41 (1H, d), 2.87-2.58 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (9H, s), 1.20-1.01 (2H, m).

б) Фенилметилловый эфир 4-[(R)-аминофенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты

Смесь фенилметилового эфира 4-[(R)-[(R)-(1,1-диметилэтил)сульфинил]амино]фенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (0,59 г), метанола (5 мл) и хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем концентрировали в вакууме. Остаток разводили в дихлорметане (2 мл) и растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (470 мг).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.56 (2H, d), 7.51-7.26 (10H, m), 5.05 (2H, s), 4.13-4.01 (2H, m), 3.92 (1H, d), 2.90-2.59 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.18 (2H, m), 1.00 (1H, m).

с) N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(R)-фенил-4-пиперидинил-метил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в тетрагидрофуране (1,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл) и фенилметилловый эфир 4-[(R)-аминофенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (98 мг). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 60 минут в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего по каплям добавляли циклопропиламин (0,13 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 1 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (1 мл), а затем этилацетат. Растворитель промывали водой и рассолом, затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли. Продукт растворяли в трет-бутаноле (2 мл), а затем добавляли 1,4-циклогексадиен (1 мл) и 10% Pd на углеороде (30 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% трифторуксусная кислота: ацетонитрил) с получением N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(R)-фенил-4-пиперидинилметил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамида (58 мг) и фенилового эфира 4-[(R)-[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]-амино]фенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (19 мг).

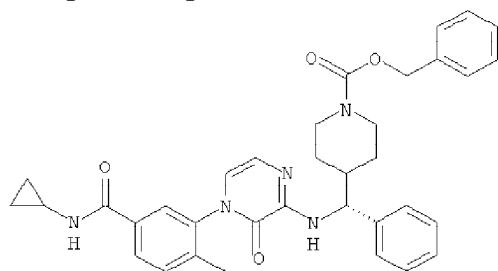
MS: APCI(+ve) 458 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.89-7.83 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51-7.43 (3H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 6.83-6.80 (1H, m), 6.72-6.68 (1H, m), 4.86-4.79 (1H, m), 3.37-3.29 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.89-2.70 (3H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.10-2.00 (1H, m), 2.04 (1.5H, s), 1.45-1.22 (4H, m), 0.72-

0.63 (2H, m), 0.58-0.49 (2H, m).

Пример 102

Фенилметилловый эфир 4-[(R)-[[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиазинил]амино]фенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты



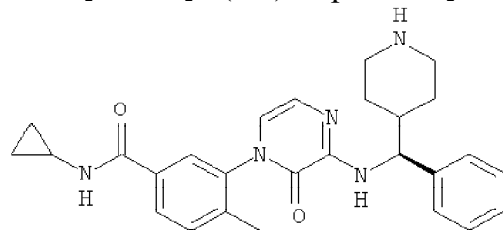
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиазин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в безводном THF (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (100 мкл) и фенилметилловый эфир 4-[(R)-аминофенилметил]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (Пример 101b, 98 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 60 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры и порциями добавляли циклопропиламин (150 мкл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 0,75 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (2 мл), затем добавляли формиат аммония (0,3 г) и 10% палладий на углероде (30 мг). Смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 180 минут при 100°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (19 мг).

MS: APCI(+ve) 592 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.86-7.82 (1H, m), 7.80-7.71 (2H, m), 7.49-7.42 (3H, m), 7.36-7.29 (7H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.50 (2H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 4.12-4.0 (1H, m), 4.0-3.90 (1H, m), 2.90-2.75 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5, s), 2.00-1.88 (1H, m), 1.23-1.00 (4H, m), 0.7-0.64 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m).

Пример 103

Трифторацетат N-циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(S)-фенил-4-пиперидинил-метил]амино]-1(2H)-пиазинил]-бензамида



Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с Примером 101, используя (S)-2-метил-2-пропансульфинамид.

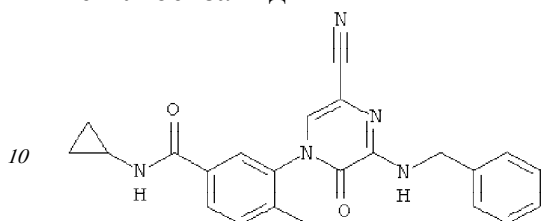
MS: APCI(+ve) 458 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.91-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51-7.43 (3H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 6.82-6.80 (1H, m), 6.72-6.68 (1H, m), 4.86-4.80 (1H, m), 3.38-3.29 (1H, m), 3.25-3.17 (1H, m), 2.89-2.70 (3H, m),

2.30-2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.10-2.00 (1H, m), 1.43-1.21 (4H, m), 0.73-0.63 (2H, m), 0.58-0.49 (2H, m).

Пример 104

3-[5-Циано-2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2H)-пиазинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



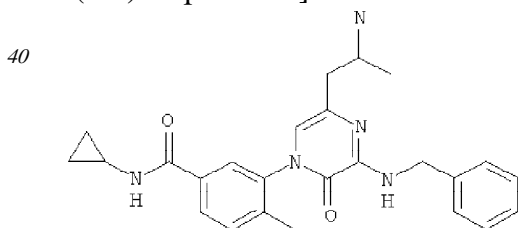
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиазин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,4 г) в тетрагидрофуране (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли N,N-диизопропилэтиламин (330 мкл) и бензолметанамин (150 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего по каплям добавляли циклопропиламин (0,5 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли этанол (2 мл), а затем хлорид аммония. Раствор экстрагировали этилацетатом и органические вещества промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли с получением амида в виде твердого вещества (543 мг). Добавляли N,N-диметилформамид (8 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (50 мг) и цианид цинка (421 мг) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 170°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (570 мг).

MS: APCI(+ve) 400 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.50 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.37-7.31 (4H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 4.52-4.44 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.73-0.67 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

Пример 105

N-Циклопропил-3-[5-[(диметиламино)метил]-2-оксо-3-[(фенилметил)-амино]-1(2H)-пиазинил]-4-метил-бензамид



К перемешиваемому раствору 3-[5-циано-2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2H)-пиазинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамида (Пример 104, 100 мг) в метаноле (2 мл) порциями добавляли хлорид кобальта(II) (119 мг), а затем борогидрид натрия (95 мг). Через 15 минут добавляли 37%-ный раствор формальдегида (0,5 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (150 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли. В результате очистки

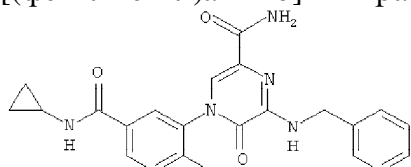
посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (24 мг).

MS: APCI(+ve) 432 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.88-7.81 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33-7.28 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.59 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.13 (2H, d), 2.88-2.80 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)

Пример 106

4-[5-[(Циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-4,5-дигидро-5-оксо-6-[(фенилметил)амино]-2-пиразинкарбоксамид



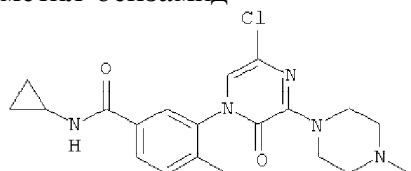
К перемешиваемому раствору 3-[5-циано-2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамида (Пример 104, 100 мг) в метаноле (1 мл) добавляли конц. раствор аммиака (1 мл), а затем 30%-ный раствор перекиси водорода (1 мл). Через 12 ч добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (31 мг).

MS: APCI(+ve) 418 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.44 (1H, d), 8.19 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.45-7.40 (3H, m), 7.32 (2H, td), 7.26-7.21 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m).

Пример 107

3-[5-Хлор-3-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



а) Метилловый эфир 3-(3,5-дихлор-2-оксо-1(2H)-пиразинил)-4-метил-бензойная кислоты

К метиловому эфиру 3-[(цианометил)амино]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1а, 1,2 г) добавляли 1,2-дихлорбензол (20 мл) и оксалилхлорид (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение четырех часов, после чего летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали (SiO₂ хроматография с элюированием дихлорметаном) с получением указанного в подзаголовке соединения (800 мг).

MS: APCI(+ve) 313 (M+H⁺).

б) Метилловый эфир 3-[5-хлор-3-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дихлор-2-оксо-1(2H)-пиразинил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 107а, 250 мг) в ацетонитриле (5 мл)

добавляли 1-метил-пиперазин (0,2 мл). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли дихлорметаном, промывали насыщ. водным NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и удаляли растворитель с

получением указанного в подзаголовке соединения.

MS: APCI(+ve) 377 ($\text{M}+\text{H}^+$).

с) 3-[5-Хлор-3-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-[5-хлор-3-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 107b) в тетрагидрофуране (6 мл) под азотом добавляли циклопропиламин (0,15 мл), а затем порциями хлорид изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 0,8 мл). Через 1 ч добавляли насыщ. водный NH_4Cl и смесь экстрагировали в этилацетат.

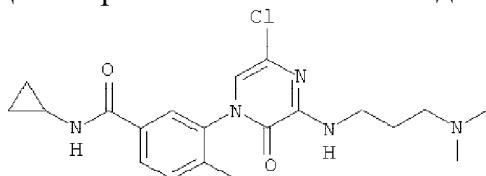
Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (35 мг).

MS: APCI(+ve) 402 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8.42 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.18 (1H, s), 3.88-3.74 (4H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.43-2.36 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m).

Пример 108

3-[5-Хлор-3-[[3-(диметиламино)пропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



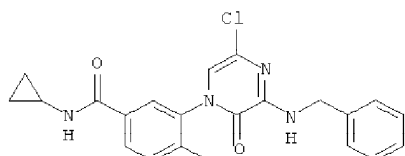
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дихлор-2-оксо-1(2Н)-пиразинил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 107a, 200 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли N,N-диметил-1,3-пропандиамин (90 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли циклопропиламин (220 мкл), после чего порциями добавляли хлорид изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут и добавляли хлорид изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 1 мл). Смесь перемешивали в течение еще 30 минут и добавляли насыщ. водный NH_4Cl . Этот водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали рассолом и сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (149 мг).

MS: APCI(+ve) 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.48 (1H, d), 6.89 (1H, s), 3.41-3.26 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.27 (2H, t), 2.14 (6H, s), 2.12 (3H, s), 1.71 (2H, квинтет), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

Пример 109

3-[5-Хлор-2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



5

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,2 г) в тетрагидрофуране (3 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (76 мкл) и бензиламин (64 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего по каплям добавляли циклопропиламин (0,22 мл) и хлорид изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 1,5 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (2 мл), муравьиную кислоту (0,4 мл) и 10% палладий на углеороде (30 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 110°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (80 мг).

15

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

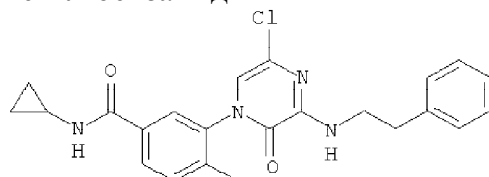
20

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.47-8.39 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37-7.31 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 6.94 (1H, s), 4.52 (2H, ddd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m).

Пример 110

25

3-[5-Хлор-2-оксо-3-[(2-фенилэтил)амино]-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



30

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с Примером 109.

35

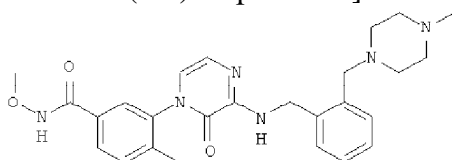
MS: APCI(+ve) 423 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 300 МГц) 8.43 (1H, d), 7.94-7.82 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.35-7.18 (5H, m), 6.92 (1H, d), 3.64-3.46 (2H, m), 2.96-2.80 (3H, m), 2.12 (3H, s), 0.74-0.63 (2H, m), 0.61-0.50 (2H, m).

Пример 111

40

N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[2-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]фенил]-метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



45

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в тетрагидрофуране (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (250 мкл) и 2-[[[4-метил-1-пиперазинил)метил]-бензолметанамина (90 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего по каплям добавляли гидрохлорид O-метилгидроксиламина (83 мг) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом

50

эфире, 2 мл). После перемешивания в течение 60 минут добавляли этанол (2 мл), а затем добавляли формиат аммония (0,4 г) и 10% палладий на углероде (40 мг).

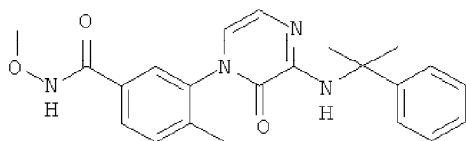
Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 100°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% трифторуксусная кислота: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (13 мг).

MS: APCI(+ve) 477 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.33-7.27 (3H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.72 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.80-3.69 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.44-3.25 (4H, m), 2.70 (3H, s), 2.50-2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s).

Пример 112

N-Метокси-4-метил-3-[3-[(1-метил-1-фенилэтил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в тетрагидрофуране (1 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (38 мкл) и α,α-диметил-бензолметанамин (74 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 120 минут при 120°C, после чего охлаждали до комнатной температуры и добавляли гидрохлорид О-метилгидроксиламина (83 мг) и затем по каплям добавляли бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 2 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли этанол (2 мл), а затем добавляли формиат аммония (0,4 г) и 10% палладий на углероде (40 мг).

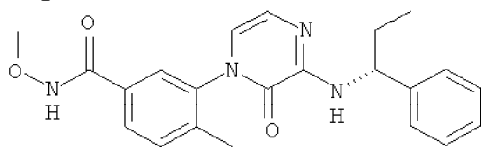
Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 120 минут при 80°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (40 мг).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 11.78 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.41-7.37 (2H, m), 7.34-7.27 (2H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.73 (3H, s).

Пример 113

Трифторацетат N-метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1R)-1-фенилпропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамида



К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,2 г) в тетрагидрофуране (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли триэтиламин (80 мкл) и α-этил-(αR)-бензолметанамин (74 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч

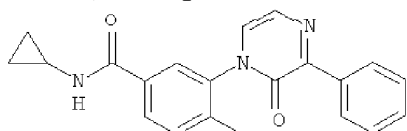
и добавляли формиат аммония (0,3 г), 10% палладий на углероде (30 мг) и этанол (3 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 70°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу концентрировали и остаток переносили в тетрагидрофуран (5 мл) и добавляли гидрохлорид О-метилгидроксиламина (166 мг), а затем по каплям добавляли бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 4 мл). Через 30 мин добавляли насыщ. водный NH₄Cl и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонок Gemini, элюент - смесь 0,1% трифторуксусная кислота: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества (137 мг).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 11.84-11.71 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.52 (2H, t), 7.46-7.41 (2H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 6.82-6.79 (1H, m), 6.73-6.70 (1H, m), 4.90 (1H, q), 3.71 (1.5H, s), 3.68 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s), 2.03-1.95 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 0.87 (3H, t).

Пример 114

N-Циклопропил-4-метил-3-(2-оксо-3-фенил-1(2H)-пиразинил)-бензамид



К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,2 г) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (61 мг), карбонат натрия (105 мг) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли фенилбороновую кислоту (30 мг) и затем нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 40 минут.

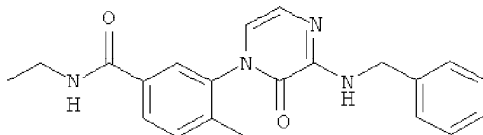
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли формиат аммония (0,4 г), 10% палладий на углероде (30 мг), муравьиную кислоту (0,2 мл) и этанол (1 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 100°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воды и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт переносили в тетрагидрофуран (4 мл), а затем по каплям добавляли циклопропиламин (0,22 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 1,5 мл). После перемешивания в течение 60 минут добавляли этанол (2 мл) и смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонок Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (20 мг).

MS: APCI(+ve) 346 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.46 (1H, d), 8.30-8.24 (2H, m), 7.90 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.48-7.44 (3H, m), 2.89-2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m).

Пример 115

N-Этил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(фенилметил)амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид



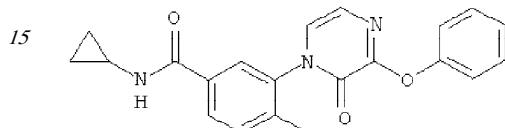
5 Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с Примером 1с с использованием бензиламина и этиламина (2 М в тетрагидрофуране).

MS: APCI(+ve) 363 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.47 (1H, t), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.77 (1H, d),
10 7.50 (1H, d), 7.36-7.29 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 3.30-3.24 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t).

Пример 116

N-Циклопропил-4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2H)-пиразинил)-бензамид



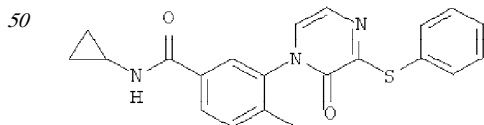
Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-
20 бензойной кислоты (Пример 1b, 204 мг), фенола (206 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,3 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 140°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь переносили в смесь палладия на углероде (10%, 38 мг) и тетрагидрофурана (1 мл). Добавляли 1,4-циклогексадиен (1 мл) и смесь
25 нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 10 минут при 90°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали тетрагидрофураном (10 мл), водой (2 мл) и гидроксидом лития (193 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли
30 этилацетатом, промывали 2 М соляной кислотой и водой. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Твердые вещества промывали небольшим количеством диэтилового эфира и обрабатывали дихлорметаном (3 мл), а затем добавляли N,N-диметилформамид (1 капля) и оксалилхлорид (0,05 мл). Смесь перемешивали до тех пор, пока твердое вещество не исчезало, и раствор
35 хлорангидрида переносили в раствор циклопропиламина (0,3 мл) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь промывали 2 М соляной кислотой и дважды водой. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. В результате
40 очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (70 мг).

MS: APCI(+ve) 362 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 400 МГц) 7.74 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 7.44 (3H, m), 7.27 (3H, m),
45 6.85 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.28 (1H, br s), 2.90 (1H, m), 2.28 (3H, s), 0.62 (2H, m), 0.88 (2H, m).

Пример 117

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(фенилтио)-1(2H)-пиразинил]-бензамид



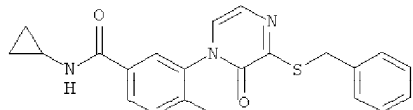
Смесь N-циклопропил-4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2H)-пиразинил)-бензамида (Пример 116, 55 мг), бензолтиола (0.1 мл) и THF (1 мл) нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 90 минут при 120°C. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (32 мг).

MS: APCI(+ve) 378 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 400 МГц) 7.74 (1H, dd), 7.61 (3H, m), 7.47 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.30 (1H, s), 2.88 (1H, m), 2.23 (3H, s), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m).

Пример 118

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-(фенилтио)-1(2H)-пиразинил]-бензамид



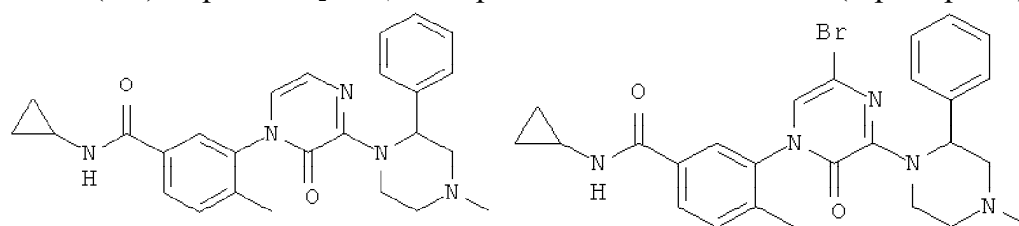
Раствор хлорида изо-пропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 0,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси N-циклопропил-4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2H)-пиразинил)-бензамида (Пример 116, 45 мг), бензилтиола (0,2 мл) и тетрагидрофурана (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Добавляли твердый NH₄Cl и воду и смесь экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (8 мг).

MS: APCI(+ve) 392 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 300 МГц) 7.72 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.35 (7H, m), 6.81 (1H, d), 6.31 (1H, s), 4.34 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 0.83 (2H, m), 0.57 (2H, m).

Примеры 119 и 120

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(4-метил-2-фенил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид (Пример 119) и 3-[5-бром-3-(4-метил-2-фенил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид (Пример 120)



Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 115 мг), 1-метил-3-фенил-пиперазина (77 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 100°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь переносили в смесь палладия на углероде (10%, 50 мг) и тетрагидрофурана (1 мл) и добавляли 1,4-циклогексадиен (1 мл). Смесь нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 2,5 ч при 120°C. Добавляли дополнительную порцию палладия на углероде (50 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) и смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C. После охлаждения добавляли циклопропиламин (0,3 мл), а затем по каплям добавляли

раствор хлорида изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 2,5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и гасили насыщ. водным NH_4Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали N-циклопропил-4-метил-3-(4-метил-3'-оксо-2-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2H,3'H-[1,2']бипиразинил-4'-ил)-бензамид (49 мг) и 3-(6'-бром-4-метил-3'-оксо-2-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2H,3'H-[1,2']бипиразинил-4'-ил)-N-циклопропил-4-метил-бензамид (8 мг).

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(4-метил-2-фенил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

MS: APCI(+ve) 444 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6 , 400 МГц) 8.45 (1H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.75 и 7.71 (1H, 2 $\times$ d), 7.52-7.42 (3H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 6.98 (2H, s), 6.17 и 6.07 (1H, 2 $\times$ br s), 3.27-3.10 (1H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 2.48-2.37 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.11 и 2.04 (3H, 2 $\times$ s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

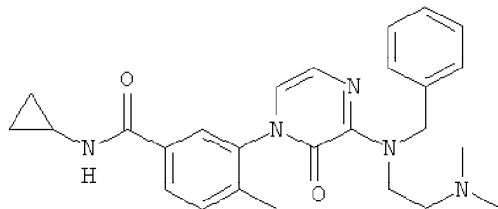
3-[5-Бром-3-(4-метил-2-фенил-1-пиперазинил)-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

MS: APCI(+ve) 522 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6 , 400 МГц) 8.42 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.77 и 7.74 (1H, 2 $\times$ d), 7.52-7.41 (3H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 6.28 и 6.16 (1H, 2 $\times$ br s), 3.29 (3H, s), 3.18-3.03 (1H, m), 2.89-2.72 (2H, m), 2.48-2.36 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 и 2.07 (3H, 2 $\times$ s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Пример 121

N-Циклопропил-3-[3-[[2-(диметиламино)этил](фенилметил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид



а) Метилловый эфир 3-[3-[[2-(диметиламино)этил]-(фенилметил)амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 129 мг), N'-бензил-N,N-диметилэтилендиамина (0,1 мл), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 15 минут при 100°C , после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь переносили в смесь палладия на углеводе (10%, 50 мг) и тетрагидрофурана (1 мл) и добавляли 1,4-циклогексадиен (1 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 60 минут при 120°C , после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (50 мг).

^1H ЯМР δ (CDCl_3 , 300 МГц) 8.00 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35-7.17 (5H, m), 6.96 (1H, d), 6.50 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.97 (1H, d), 3.97-3.84 (4H, m), 3.90 (3H, m), 3.71 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.20 (3H, s).

б) N-Циклопропил-3-[3-[[2-(диметиламино)этил](фенилметил)амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензамид

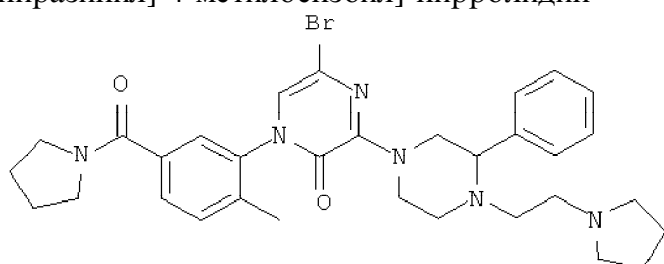
Смесь метилового эфира 3-{3-[бензил-(2-диметиламино-этил)-амино]-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил}-4-метил-бензойной кислоты (Пример 121а, 50 мг),
циклопропиламина (1 мл) и воды (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 суток. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (10 мг).

MS: APCI(+ve) 446 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 300 МГц) 8.52 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.38-7.19 (5H, m), 6.93 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.10 (1H, d), 4.84 (1H, d), 3.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.08 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m).

Пример 122

1-[3-[5-Бром-2-оксо-3-[3-фенил-4-[2-(1-пирролидинил)этил]-1-пиперазинил]-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензоил]-пирролидин



Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 200 мг), 2-фенилпиперазина (100 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1,2-дибромэтан (0,2 мл) и смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 ч при 120°C. Смесь гасили насыщ. водным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Добавляли пирролидин (0,4 мл) и смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 15 мин при 100°C. После охлаждения смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг).

MS: APCI(+ve) 619 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 7.53 (1H, dd), 7.49 и 7.45 (1H, 2 × d), 7.45-7.27 (6H, m), 7.22 (1H, d), 3.49-3.33 (8H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.48-2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.12 и 2.08 (3H, s), 1.83 (4H, m), 1.56 (4H, m), 2.06 (1H, m).

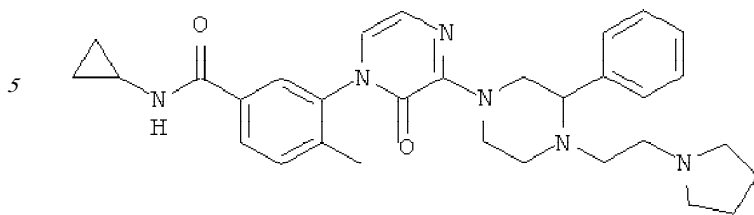
Дополнительное элюирование колонки давало метиловый эфир 3-[5-бром-2-оксо-3-[3-фенил-4-[2-(1-пирролидинил)этил]-1-пиперазинил]-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (50 мг), который использовали на следующей стадии (Пример 123).

MS: APCI(+ve) 580 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 7.95 (1H, dd), 7.89 и 7.86 (1H, 2 × d), 7.54 (1H, t), 7.41-7.26 (5H, m), 7.23 (1H, d), 3.86 и 3.84 (3H, 2 × s), 3.39-3.27 (1H, m), 3.23-3.02 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.48-2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.17 и 2.12 (3H, s), 2.06 (1H, m), 1.57 (4H, m).

Пример 123

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[3-фенил-4-[2-(1-пирролидинил)-этил]-1-пиперазинил]-1(2H)-пиразинил]-бензамид



10 Смесь метилового эфира 3-[5-бром-2-оксо-3-[3-фенил-4-[2-(1-пирролидинил)этил]-1-пиперазинил]-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (50 мг), формиата аммония (322 мг), палладия 10% на углероде (22 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл) и этанола (2,5 мл) нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 70°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Добавляли

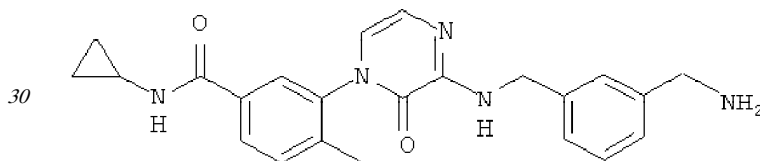
15 циклопропиламин (0,3 мл) и воду (0,5 мл) и смесь нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 5 ч при 100°C и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% TFA: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (30 мг).

20 MS: APCI(+ve) 527 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 300 МГц) 8.04 и 7.88 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64-7.33 (6H, m), 7.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.06-4.65 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.58-2.64 (13H, m), 2.20 и 2.17 (3H, 2 x s), 2.00 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m).

25 Пример 124

3-[3-[[[3-(Аминометил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



Смесь 1,1-диметилэтилового эфира [[3-[[[4-[5-[(циклопропиламино)-карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]метил]фенил]-метил]-

35 карбаминовой кислоты (Пример 51, 90 мг), дихлорметана (2 мл) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в

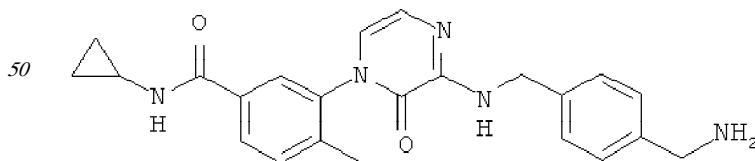
40 заголовке соединение в виде твердого вещества (22 мг).

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺)

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.27-7.13 (3H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.69 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

45 Пример 125

3-[3-[[[4-(Аминометил)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



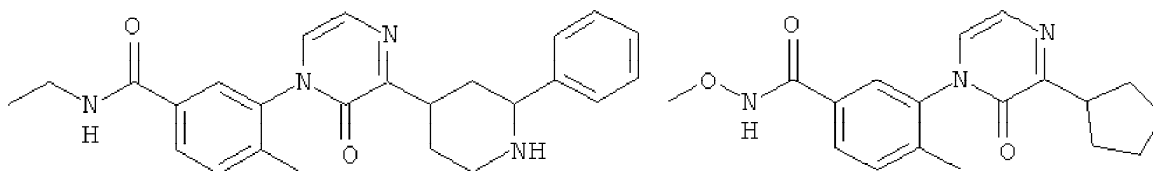
Указанное в заголовке соединение получали из соединения Примера 54 посредством способа, описанного в Примере 124.

MS: APCI(+ve) 404 ($M+H^+$).

^1H НЯМР δ (DMSO- d_6 , 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.26 (4H, s), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m).

Пример 126 и Пример 127

N-Метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пиперазинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамид (Пример 126) и 3-(3-циклопентил-2-оксо-1(2H)-пиразинил)-N-метокси-4-метил-бензамид (Пример 127)



Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,21 г), N,N-диизопропилэтиламина (0,2 мл), 2-фенилпиперазина (0,12 г) и тетрагидрофурана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли этанол (3 мл), а затем влажный 10% палладий на углеороде (50 мг) и формиат аммония (0,45 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали гидрохлоридом O-метилгидроксиламина (180 мг) и тетрагидрофураном (1 мл), а затем добавляли бромид циклопентилмагния (2 M в диэтиловом эфире, 0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% ТРА: ацетонитрил) получали трифторацетат N-метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пиперазинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамида (50 мг) и трифторацетат 3-(3-циклопентил-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-N-метокси-4-метил-бензамида (67 мг).

Трифторацетат N-метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-(3-фенил-1-пиперазинил)-1(2H)-пиразинил]-бензамида

MS: APCI(+ve) 420 ($M+H^+$).

^1H НЯМР δ (DMSO- d_6 , 400 МГц) 11.81 (1H, s), 7.77 (1H, dd), 7.66 и 7.63 (1H, 2 $\times$ d), 7.54-7.46 (3H, m), 7.45-7.32 (3H, m), 7.08-7.03 (2H, m), 4.83-4.62 (2H, m), 4.24 (1H, s), 3.71 и 3.70 (3H, 2 $\times$ s), 3.21-2.99 (4H, m), 2.13 и 2.10 (3H, 2 $\times$ s).

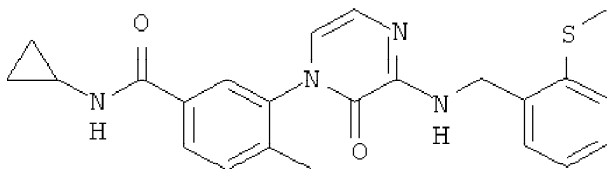
Трифторацетат 3-(3-циклопентил-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-N-метокси-4-метил-бензамида

MS: APCI(+ve) 328 ($M+H^+$).

^1H НЯМР δ (DMSO- d_6 , 400 МГц) 11.80 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.88 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.49 (1H, квинтет), 2.09 (3H, s), 2.00-1.86 (2H, m), 1.84-1.54 (6H, m).

Пример 128

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[2-(метилтио)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) Метилловый эфир 4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2Н)-пиразинил)-бензойной кислоты

Смесь метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 400 мг), фенола (400 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,4 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 3 ч при 120°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь переносили в смесь палладия на углеороде (10%, 38 мг) и тетрагидрофурана (1 мл). Добавляли 1,4-циклогексадиен (2 мл) и смесь нагревали в атмосфере азота в микроволновом реакторе в течение 15 минут при 90°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[2-(метилтио)фенил]метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-бензамид

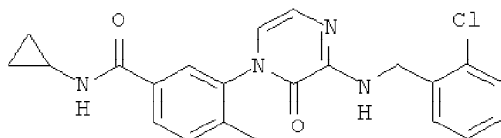
Смесь метилового эфира 4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-2Н-пиразин-1-ил)-бензойной кислоты (Пример 128а, 111 мг), 2-(метилтио)-бензолметанамина (100 мг) и тетрагидрофурана (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 5 ч при 120°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли циклопропиламин (0,2 мл), а затем добавляли бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (39 мг).

MS: APCI(+ve) 421 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 300 МГц) 8.45 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.80-7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.33-7.22 (2H, m), 7.19-7.08 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.91-2.80 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.57 (2H, m).

Пример 129

3-[3-[[[2-(Хлорфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



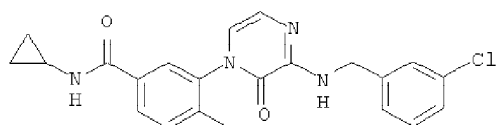
Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2Н)-пиразинил)-бензойной кислоты (Пример 128а) и 2-хлорбензолметанамина посредством способа, описанного в Примере 128.

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.34-7.24 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m).

Пример 130

3-[3-[[3-(Хлорфенил)метил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид



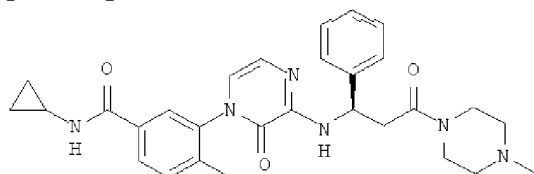
Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 4-метил-3-(2-оксо-3-фенокси-1(2Н)-пиразинил)-бензойной кислоты (Пример 128а) и 3-хлорбензолметанамина посредством способа, описанного в Примере 128.

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.39-7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.32-7.26 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Пример 131

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1(1R)-3-(4-метил-1-пиперазинил)-3-оксо-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-бензамид



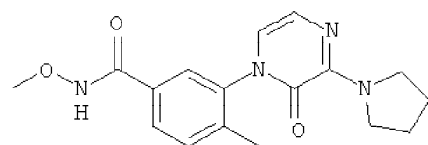
Раствор хлорида изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 1,3 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 1,1-диметилэтилового эфира (R)-1-[[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]-амино]-бензолпропановой кислоты (Пример 87, 100 мг), 1-метилпиперазина (0,2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 20 мин при 60°C, после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщ. водным NH₄Cl. Смесь экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (60 мг).

MS: APCI(+ve) 415 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.44 и 8.39 (1H, 2 × d), 7.91-7.83 (2H, m), 7.74 и 7.72 (1H, 2 × d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 × d), 7.43-7.36 (2H, m), 7.31 и 7.30 (2H, 2 × t), 7.25-7.18 (1H, m), 6.797 и 6.794 (1H, 2 × d), 6.683 и 6.679 (1H, 2 × d), 5.47 (1H, m), 3.45-3.30 (8H, m), 3.19 (1H, dd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.13, 2.11, 2.10, 2.08 (6H, 4 × s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Пример 132

N-Метокси-4-метил-3-[2-оксо-3-(1-пирролидинил)-1(2Н)-пиразинил]-бензамид



Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты посредством способа, описанного в Примере 126.

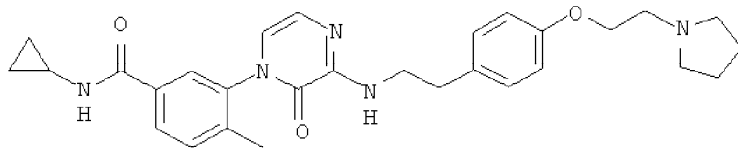
MS: APCI(+ve) 329 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 11.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.50 (1H, d),

6.84 (1H, d), 6.78 (1H, d), 3.91-3.72 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.96-1.82(4H, m).

Пример 133

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[2-[4-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]этил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид



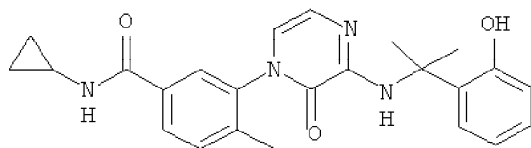
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,1 г) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли триэтиламин (0,17 мл) и 4-(2-аминоэтил)-фенол (34 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч и добавляли гидрохлорид 1-(2-хлорэтил)-пирролидин (120 мг), карбонат цезия (646 мг) и N,N-диметилформамид (2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 100 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщ. NaHCO₃. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали водой и рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли растворитель. Продукт переносили в тетрагидрофуран (3 мл), а затем порциями добавляли циклопропиламин (0,15 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 0,75 мл). Реакционную смесь перемешивали под азотом в течение 1 ч, после чего добавляли этанол (2 мл), формиат аммония (300 мг) и 10% палладий на углеороде (30 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 60 минут, фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (60 мг).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.17-7.12 (2H, m), 6.89-6.84 (3H, m), 6.68 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.60-3.44 (2H, m), 2.88-2.78 (3H, m), 2.76 (2H, t), 2.54-2.46 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.71-1.65 (4H, m), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m).

Пример 134

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) α,α-диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамина

Суспензию безводного хлорида цезия (1,0 г) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали под азотом в течение 30 минут и затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор метиллития в диэтиловом эфире (1,6 М, 3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли раствор 2-(фенилметокси)-бензонитрила (0,3 г) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь перемешивали и постепенно нагревали до -10°C, затем охлаждали до -78°C и гасили конц. раствором аммиака. Смесь перемешивали в течение 12 ч, затем фильтровали и твердые вещества промывали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и водную фазу

дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой, рассолом, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством SCX хроматографии получали указанное в подзаголовке соединение (360 мг).

б) N-Циклопропил-3-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензамид

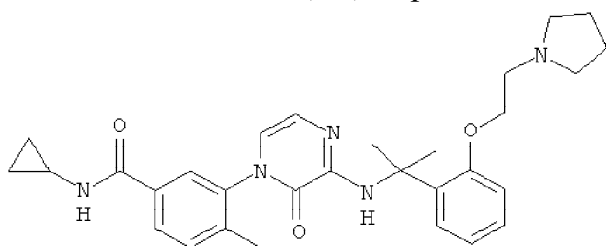
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(3,5-дибром-2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,4 г) в тетрагидрофуране (3 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл) и α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамин (360 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 100 минут при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли циклопропиламин (0,5 мл). По каплям добавляли раствор бромиды циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли этанол (2 мл) и насыщ. водный NH_4Cl и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в этанол (3 мл) и добавляли формиат аммония (0,3 г) и 10% палладий на углероде (40 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 100°C и затем 90 минут при 60°C, после чего охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали (SiO_2 хроматография с элюированием смесью изогексан: этилацетат) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (330 мг).

MS: APCI(+ve) 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 9.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.06-7.01 (1H, m), 6.99-6.97 (1H, m), 6.79-6.72 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.64 (1H, d), 2.89-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.82 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m).

Пример 135

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-бензамид



К перемешиваемому раствору N-циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)-пропан-2-иламино)-2-оксопиразин-1(2Н)-ил)-4-метилбензамида (Пример 134, 0,1 г) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрохлорид N-(2-хлорэтил)-пирролидина (0,12 г) и карбонат цезия (0,47 г). Реакционную смесь перемешивали под азотом при 80°C в течение 12 ч. Через 2 ч добавляли дополнительные партии гидрохлорида N-(2-хлорэтил)-пирролидина (0,12 г) и карбоната цезия (0,47 г). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч и затем при 90°C в течение 10 ч. Добавляли этилацетат и смесь промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки

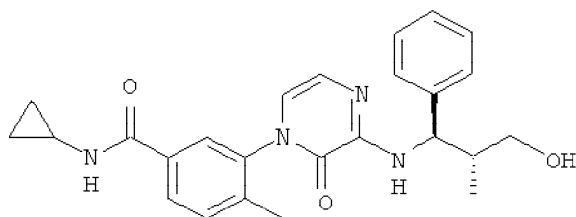
посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, подвижная фаза - смесь ацетонитрил/0,1% аммиак) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (34 мг).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.21-7.16 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.92-6.86 (2H, m), 6.65 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.06-3.94 (2H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.52-2.43 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 1.69-1.61 (4H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m).

Пример 136

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид



а) (2S)-3-[[[(1,1-Диметилэтил)дифенилсилил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамид

Раствор хлорида изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 28 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси метилового эфира (2S)-3-(трет-бутил-дифенил-силанилокси)-2-метил-пропионовой кислоты (Eur. J. Org. Chem. 2006, 3645, 7,5 г), гидрохлорида O,N-диметилгидроксиламина (2,55 г) и тетрагидрофурана (65 мл) при 0°C. По окончании смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде твердого вещества (8,1 г).

¹НЯМР δ (CDCl₃, 400 МГц) 7.72-7.62 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 3.93 (1H, dd), 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, dd), 3.20 (3H, s), 3.26-3.14 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.03 (9H, s).

б) (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-Диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-фенилпропил]-2-метил-2-пропансульфинамид

Раствор гидрида диизобутиلالюминия в тетрагидрофуране (1 М, 50 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (2S)-3-[[[(1,1-диметилэтил)-дифенилсилил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамид (Пример 136а, 6,2 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 минут и выливали в смесь этилацетата (250 мл) и 2 М соляной кислоты (100 мл).

Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого альдегида. Добавляли тетрагидрофуран (30 мл), а затем (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (2,6 г) и этоксид титана (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и гасили рассолом (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением сырого сульфенимина, который растворяли в сухом дихлорметане (90 мл), и раствор охлаждали до -50°C. По каплям добавляли раствор бромид фенилмagnия в диэтиловом эфире (3 М, 13 мл) и реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 3 ч, гасили насыщ. водным NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали в дихлорметан.

Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали (SiO_2 хроматография с элюированием смесью изогексан: этилацетат (0-100%)) с получением указанного в подзаголовке соединения (5,2 г).

$^1\text{НЯМР } \delta$ (CDCl_3 , 400 МГц) 7.66-7.62 (3H, m), 7.59-7.55 (3H, m), 7.45-7.22 (14H, m), 4.59 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.55 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 2.23 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.88 (3H, d).

с) Метилловый эфир 3-[3-[[1(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

Смесь (R)-N-[(1R,2R)-3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсилил]окси]-2-метил-1-фенилпропил]-2-метил-2-пропансульфинамида (Пример 136b, 5,2 г), метанола (25 мл) и раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 25 мл) перемешивали при 50°C в течение 7 ч и оставляли при комнатной температуре в течение 70 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток промывали эфиром с получением сырого гидрохлорида амина (2,0 г). Добавляли метилловый эфир 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 3,5 г), а затем N,N-диизопропилэтиламин (4 мл) и тетрагидрофуран (50 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщ. водным NaHCO_3 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. В атмосфере азота добавляли этанол (50 мл), а затем влажный палладий на углероде (10%, 227 мг), формиат аммония (3 г) и N,N-диизопропилэтиламин (2 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (3,5 г).

$^1\text{НЯМР } \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 7.96 (1H, d), 7.91 и 7.88 (1H, 2 × d), 7.84 и 7.79 (1H, 2 × d), 7.58 и 7.56 (1H, 2 × d), 7.43-7.36 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.25-7.19 (1H, m), 6.76 и 6.755 (1H, 2 × d), 6.662 и 6.657 (1H, 2 × d), 5.02 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 3.86 и 3.84 (3H, 2 × s), 3.22-3.14 (2H, m), 2.29-2.13 (1H, m), 2.16 и 2.09 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d).

d) N-Циклопропил-3-[3-[[1(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенил-пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

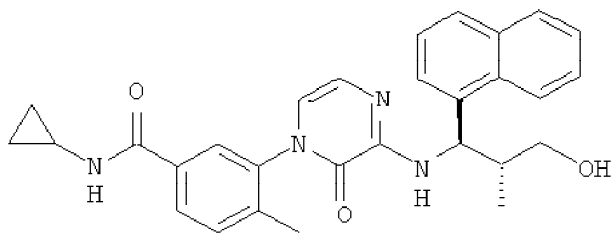
Раствор хлорида изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 5,5 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси метилового эфира 3-[3-[[1(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 136 c, 500 мг), циклопропиламина (0,3 мл) и тетрагидрофурана (20 мл) при 0°C. Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. водным NH_4Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого указанного в заголовке продукта (525 мг). В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонок Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение.

MS: APCI(+ve) 433 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{НЯМР } \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) 8.45 и 8.38 (1H, 2 × d), 7.97-7.83 (2H, m), 7.75 и 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 и 7.47 (2H, 2 × d), 7.44-7.20 (5H, m), 6.77 и 6.76 (1H, 2 × d), 6.65 и 6.64 (1H, 2 × d), 5.05-4.99 (1H, m), 4.80 и 4.74 (1H, 2 × t), 3.23-3.12 (2H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.30-2.13 (1H, m), 2.12 и 2.05 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m).

Пример 137

N-Циклопропил-3-[3-[1(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид



а) Метилвый эфир 3-[3-[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-3-[[1,1-диметилэтил]дифенилсил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамида (Пример 136а) и бромида 1-нафталинилмагния посредством способа, описанного в Примерах 136а и 136b.

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.34 и 8.33 (1H, 2 × d), 8.05 (1H, d), 7.98 и 7.84 (1H, 2 × d), 7.88 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.56-7.37 (4H, m), 7.16 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.54-6.46 (1H, m), 6.45 и 6.44 (1H, 2 × d), 3.93 и 3.88 (3H, 2 × s), 3.71-3.63 (1H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.55-2.38 (1H, m), 2.31 и 2.17 (3H, 2 × s), 0.76 и 0.75 (3H, 2 × d).

б) N-Циклопропил-3-[3-[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

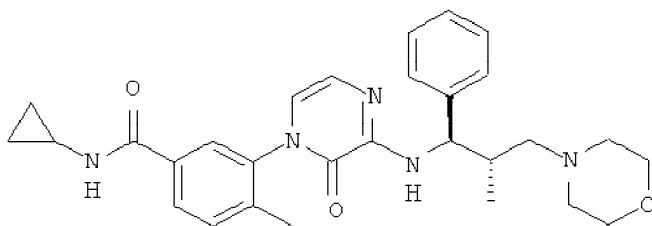
Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 3-[3-((1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-нафталин-1-ил-пропиламино)-2-оксо-2H-пиразин-1-ил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 137а) посредством способа, описанного в Примере 136с.

MS: APCI(+ve) 483 (M+H⁺).

¹ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.47-8.36 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.77 и 7.71 (1H, 2 × d), 7.65-7.45 (6H, m), 6.73 и 6.72 (1H, 2 × d), 6.67 и 6.67 (1H, 2 × d), 6.08 (1H, dd), 4.87 и 4.83 (1H, 2 × t), 3.35-3.26 (2H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.15 и 2.06 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m).

Пример 138

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[(1R,2R)-2-метил-3-оксо-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Раствор перйодинана Десса-Мартина (Dess-Martin) (600 мг) в дихлорметане (3 мл) по каплям добавляли к раствору N-циклопропил-3-[3-((1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 136, 405 мг) в дихлорметане (4 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. водным Na₂S₂O₃ (7 мл) и насыщ. водным NaHCO₃. Смесь перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали в дихлорметан. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали с

получением сырого продукта (475 мг), который затем использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

К раствору N-циклопропил-4-метил-3-[3-((1R,2R)-2-метил-3-оксо-1-фенилпропиламино)-2-оксо-2H-пиразин-1-ил]-бензамида (Пример 138а, 135 мг) в дихлорметане (4 мл) добавляли морфолин (0,2 мл), а затем триацетоксиборогидрид натрия (70 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч и гасили насыщ. водным NaHCO₃. Смесь перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали в дихлорметан. Органическую фазу концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение (45 мг).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

¹НЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 9.23 и 9.08 (1H, 2 × d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 × d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.732 и 6.73 (1H, 2 × d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.79-3.58 (4H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.37-2.21 (3H, m), 2.14 (1H, m), 2.11 и 2.06 (3H, 2 × s), 2.02-1.94 (2H, m), 0.79 и 0.78 (3H, 2 × d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m).

Соединения из следующих далее Примеров 139-157 (см. табл.3 в конце описания) получали из соответствующих спиртов и аминов с использованием общей процедуры, описанной в Примере 138b (в некоторых взаимодействиях получали смесь диастереоизомеров. Изомеры разделяли посредством препаративной HPLC).

Пример 139

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 140

3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-Ацетил-1-пиперазинил)-2-метил-1-фенилпропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

Пример 141

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пиперидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 142

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 143

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(диметиламино)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 144

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 145

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 146

N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(диэтиламино)-2-метил-1-фенилпропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 147

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2R)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-

метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 148

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-[(2R)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 149

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2S)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 150

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-[(2S)-2-(метоксиметил)-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 151

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 152

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-гидрокси-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 153

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-диметилэтил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 154

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 155

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(диметиламино)этил]амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 156

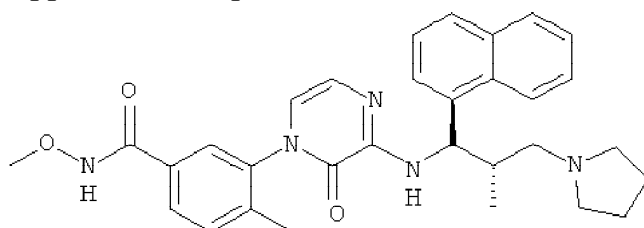
N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 157

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2,2-диметилпропил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 158

N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) Метилловый эфир 4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-оксопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты

Указанное подзаголовке соединение получали из метилового эфира 3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 137а) посредством способа, описанного в Примере 138а.

б) Метилловый эфир 4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты

Указанное в подзаголовке соединение получали из метилового эфира 4-метил-3-[3-[[[(1R,2R)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-оксопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты (Пример 158a) посредством способа, описанного в Примере 138b.

MS: APCI(+ve) 511 (M+H⁺).

¹ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.53-8.21 (2H, m), 8.03-7.75 (4H, m), 7.66-7.43 (6H, m), 6.75-6.57 (2H, m), 6.19-6.04 (1H, m), 3.87 и 3.84 (3H, s), 2.50-2.39 (6H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.17 и 2.08 (3H, 2 × s), 2.50-2.39 (6H, m), 1.82-1.68 (4H, m), 0.82 и 0.80 (3H, 2 × d).

с) N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Раствор хлорида изопропилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 1,2 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси метилового эфира 4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-(1-нафталинил)-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты (Пример 158b, 90 мг), гидрохлорида O-метилгидроксиламина (65 мг) и тетрагидрофурана (2 мл) при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонок Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (65 мг).

MS: APCI(+ve) 526 (M+H⁺).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 11.81 и 11.75 (1H, 2 × s), 8.40 (1H, dd), 8.57-8.18 (1H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70-7.48 (6H, m), 6.72 и 6.70 (1H, 2 × d), 6.66-6.63 (1H, m), 6.16-6.06 (1H, m), 3.71 и 3.68 (3H, 2 × s), 2.64-2.40 (4H, br), 2.27-2.11 (1H, br), 2.14 и 2.05 (3H, 2 × s), 1.82-1.68 (4H, br), 0.89-0.77 (3H, br).

Соединения из следующих далее Примеров 159-161 (см. табл.4 в конце описания) получали из соответствующих спиртов (Примеры 136 с или 137a) и аминов посредством способа, описанного в Примере 158.

Пример 159

N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пирролидинил)-пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 160

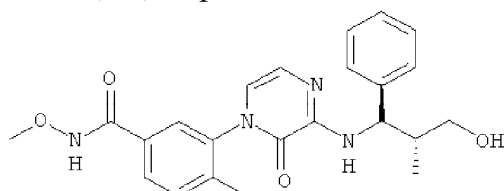
N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 161

N-Метокси-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(4-морфолинил)-1-(1-нафталинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 162

Трифторацетат 3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-метокси-4-метил-бензамида



Раствор хлорида изопропилмагния (2 М в тетрагидрофуране, 5,5 мл) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси метилового эфира 3-[3-((1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенил-пропиламино)-2-оксо-2H-пиразин-1-ил]-4-метил-бензойной кислоты

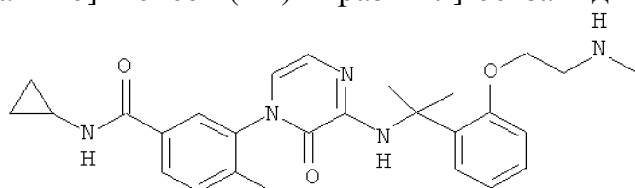
(Пример 136с, 374 мг), гидрохлорида О-метилгидроксиламина (200 мг) и тетрагидрофурана (5 мл) при 0°C. Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого указанного в заголовке продукта (392 мг). В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% ТРА: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение.

MS: APCI(+ve) 423 (M+H⁺)

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 11.77 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.68 и 7.62 (1H, 2 × s), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.33 (2H, t), 7.24 (1H, t), 6.80-6.75 (1H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 5.04-4.97 (1H, m), 3.71 и 3.68 (3H, 2 × s), 3.23-3.12 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.14 и 2.07 (3H, 2 × s), 0.88 (3H, d).

Пример 163

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



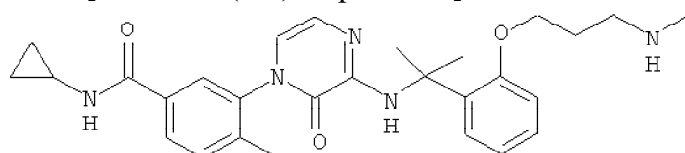
Карбонат калия (330 мг) и 1-бром-2-хлорэтан (0,2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору N-циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамида (Пример 134, 0,1 г) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали под азотом при 83°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой и экстрагировали в дихлорметан. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (120 мг) обрабатывали 33%-ным метиламином в этаноле (3 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 60 минут. Смесь концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (65 мг).

MS: APCI(+ve) 476 (M+H⁺).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.22-7.17 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.94-6.85 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.04-3.92 (2H, m), 2.89-2.80 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m).

Пример 164

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-(метиламино)пропокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



Указанное в заголовке соединение получали из N-циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамида (Пример 134) и 1-бром-3-хлорпропана посредством способа, описанного в

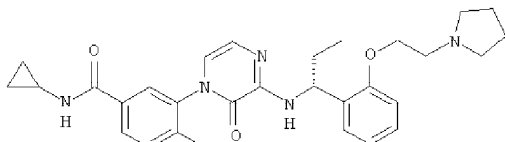
Примере 163.

MS: APCI(+ve) 490 (M+H⁺).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.23-7.17 (1H, m), 6.98-6.88 (3H, m), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.05-3.93 (2H, m), 2.88-2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00-1.91 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.83 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m).

Пример 165

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[(1R)-1-[2-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]пропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) (S)-2-Метил-N-[(1R)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-2-пропансульфинамид и (S)-2-метил-N-[(1S)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)-фенил]пропил]-2-пропансульфинамид

(S)-2-Метил-2-пропансульфинамид (398 мг) и безводный сульфат меди (II) (1,15 г) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-гидроксиэтокси)-бензальдегида (0,5 г) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном (15 мл) и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор хлорида этилмагния в тетрагидрофуране (2 М, 4,5 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и оставляли нагреваться до -10°C в течение двух часов, затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки (SiO₂ хроматография с элюированием смесью 1:1 этилацетат/изогексан) получали оба указанных в подзаголовке соединения.

(S)-2-Метил-N-[(1R)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-2-пропансульфинамид (330 мг)

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 7.29 (1H, dd), 7.20-7.15 (1H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 5.17 (1H, d), 4.90 (1H, t), 4.53 (1H, d), 4.04-3.93 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.86-1.67 (2H, m), 1.05 (9H, s), 0.82 (3H, t).

(S)-2-Метил-N-[(1S)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-2-пропансульфинамид (360 мг)

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆, 400 МГц) 7.32 (1H, dd), 7.21-7.16 (1H, m), 6.97-6.87 (2H, m), 5.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 4.43-4.37 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.81-1.62 (2H, m), 1.11 (9H, s), 0.82 (3H, t).

б) N-Циклопропил-3-[3-[(1R)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]-пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Смесь (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-2-пропансульфинамида (Пример 165а, 330 мг), метанола (10 мл) и раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали метиловым эфиром 3-(3,5-дибром-2-оксо-N-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 400 мг), триэтиламино (0,92 мл) и тетрагидрофураном (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 5 суток, после чего по каплям добавляли циклопропиламин (0,5 мл) и бромид циклопентилмагния (2 М в диэтиловом эфире, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (5) (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали этанолом (5 мл), затем добавляли формиат аммония (0,42 г) и 10% палладий на углероде (60 мг). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 2 ч при 100°C , после чего охлаждали до комнатной температуры, (10) фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном и промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (410 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

с) N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[(1R)-1-[2-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]пропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

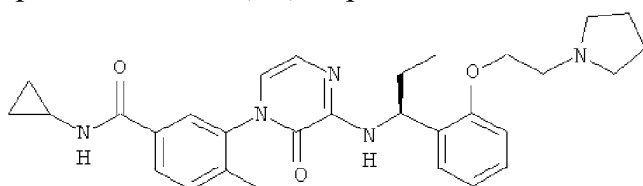
Метансульфонилхлорид (0,21 мл) добавляли к перемешиваемому раствору N-циклопропил-3-[3-[[[(1R)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамида (410 мг) и триэтиламина (0,5 мл) в дихлорметане (10 (20) мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и органическую фазу отделяли, (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном (10 мл) и пирролидином (0,73 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством (25) препаративной HPLC (колонка Gemini, элюент - смесь 0,1% аммиак: ацетонитрил) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (147 мг).

MS: APCI(+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6 , 400 МГц) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.69-6.65 (1H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.15-4.08 (2H, m), 2.88-2.80 (3H, m), 2.60-2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90-1.79 (2H, m), 1.71-1.65 (4H, m), 0.89-0.82 (3H, m), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, (35) m).

Пример 166

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[[(1S)-1-[2-[2-(1-пирролидинил)-этокси]фенил]пропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид



Указанное в заголовке соединение получали из (S)-2-метил-N-[(1S)-1-[2-(2-гидроксиэтокси)фенил]пропил]-2-пропансульфинамида (Пример 165a) посредством (45) способа, описанного в Примерах 165b и 165c.

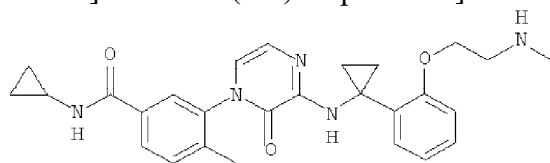
MS: APCI(+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6 , 400 МГц) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m), 6.80 (1H, t), 6.67 (1H, dd), 5.26-5.18 (1H, m), 4.16-4.08 (2H, m), 2.89-2.79 (3H, m), 2.61-2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90-

1.78 (2H, m), 1.72-1.64 (4H, m), 0.89-0.82 (3H, m), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m).

Пример 167

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) 1-(2-(Бензилокси)фенил)циклопропанамин

Изопропоксид титана(IV) (1,62 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)бензонитрила (1,05 г) в диэтиловом эфире (25 мл), охлаждали до -78°C под N_2 , затем по каплям добавляли бромид этилмагния (3,67 мл 3 М раствора в диэтиловом эфире). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем нагревали до к.т. в течение 1 ч. По каплям добавляли диэтилэфират трифторида бора (1,27 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 1 М HCl (30 мл). Добавляли диэтиловый эфир (30 мл) и органический слой отделяли. К водному слою добавляли водный 10%-ный NaOH (50 мл) и диэтиловый эфир и смесь фильтровали через целит для удаления твердых веществ (которые промывали дополнительным количеством диэтилового эфира). Эту смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×70 мл) и дихлорметаном (70 мл). Все органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и растворители удаляли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на картридж 10 г SCX. Примеси вымывали метанолом (50 мл) и отбрасывали. В результате элюирования 7 н. метанольным аммиаком (25 мл) и выпаривания в вакууме получали указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого масла (0,625 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.47 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (td, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.07 (dd, 2H), 0.89 (dd, 3H).

б) Метил-3-(3-(1-(2-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоат

К метиловому эфиру 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метил-бензойной кислоты (Пример 1b, 0,7 г) в THF (3 мл) добавляли 1-(2-(бензилокси)фенил)циклопропанамин (Пример 167a, 0,625 г) и N,N-диизопропиламин (0,43 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе CEM Discover при 120°C в течение 80 мин в герметизированном флаконе для микроволновой обработки объемом 10 мл. После охлаждения до к.т. органические вещества промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и сырой продукта очищали (SiO_2 хроматография с элюированием 50-100% дихлорметана в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта в виде оранжевой пены (0,62 г).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.94 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55-7.51 (m, 5H), 7.35 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (td, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27-1.08 (m, 4H).

в) Метил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоат

К метил-3-(3-(1-(2-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоату (Пример 167b, 543 мг) в этаноле (15 мл) добавляли формиат аммония (855 мг) и 10% Pd/C (103 мг) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и твердые

вещества промывали этанолом. Фильтрат собирали и летучие примеси удаляли в вакууме с получением бледно-желтого твердого вещества. Добавляли дихлорметан и воду и органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке продукта в виде грязно-белой пены (331 мг).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H).

d) N-Циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамид

К циклопропиламину (0,60 мл, 8,46 ммоль) и метил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоату (Пример 167 с, 0,331 г) в THF (5 мл) при к.т. по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (0,85 мл 2 М раствора в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли дополнительное количество хлорида изопропилмагния (0,85 мл 2 М раствора в THF) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Осторожно добавляли воду и 2 М водную HCl и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2х). Объединенные органические вещества сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,342 г).

¹ЯМР δ (DMSO-d₆) 11.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H).

e) 3-(3-(1-(2-(2-Хлорэтоксифенил)циклопропиламино)-2-оксо-пиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид

К N-циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамиду (Пример 167d, 0,34 г) в ацетонитриле (5 мл) под азотом добавляли карбонат калия (1,13 г), а затем 1-бром-2-хлорэтан (1,35 мл) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 15 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через целит и твердый слой промывали дополнительным количеством ацетонитрила. Фильтраты собирали и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке продукта в виде коричнево-оранжевого твердого вещества (0,373 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.26-1.06 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H).

f) N-Циклопропил-4-метил-3-(3-(1-(2-(2-(метиламино)этоксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)бензамид

К 3-(3-(1-(2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамиду (Пример 167e, 100 мг) во флаконе для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли метиламин (2 мл 33%-ного раствора в этаноле). Флакон герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе CEM Discover в течение 30 мин при 100°C. Летучие примеси удаляли в вакууме и остаток переносили в метанол и в результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка ACE, смесь 0,1% ТРА: ацетонитрил в качестве элюента) получали указанное в заголовке соединение. Его растворяли в

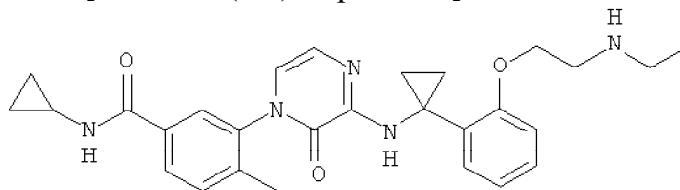
ацетонитриле и фильтровали через смолу SCX, элюируя ацетонитрилом и метанолом (отбрасывали), а затем 7 н. NH_3 в метаноле. Собирали основные фракции и летучие примеси удаляли в вакууме. В результате растирания с диэтиловым эфиром получали указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (46 мг).

MS: APCI(+ve) 474 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d_6) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.20-1.01 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H).

Пример 168

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



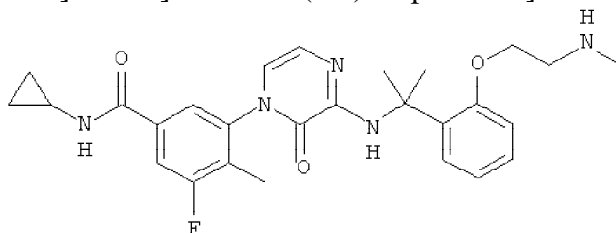
Указанный в заголовке продукт получали из 3-(3-(1-(2-(2-хлорэтокси)фенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 167e) и этиламина (70% в воде) в этаноле в качестве соразтворителя посредством способа, аналогичного описанному в Примере 167f.

MS: APCI(+ve) 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d_6) 8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.62 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.22-0.97 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.54-0.49 (m, 2H).

Пример 169

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) Этиловый эфир 3-фтор-4-метил-5-нитро-бензойной кислоты

К твердому этил-3-амино-4-метил-5-нитробензоату (J. Chem. Soc. 1960, 672-6; 5 г) при 0°C медленно добавляли охлажденную на льду 48%-ную водную тетрафторбороновую кислоту (35 мл) (экзотерма) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли нитрит натрия (1,69 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли дополнительное количество тетрафторборной кислоты (15 мл). Через 1 ч осадок отфильтровывали (причина - потенциально взрывоопасен), промывали водой и диэтиловым эфиром с получением твердого вещества (1,27 г). Его разбавляли твердым песком и нагревали при 130°C в течение 1 ч (наблюдали выделение газа). После охлаждения до к.т. добавляли дихлорметан (30 мл) и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат собирали и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта в виде масла. Его объединяли с сырым продуктом из

идентичной реакции, проведенной в масштабе 1/5, и очищали (SiO_2 хроматография с элюированием изогексаном) с получением указанного в подзаголовке продукта в виде желтого твердого вещества (1,43 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 8.37 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.53 (d, 3H), 1.42 (t, 3H).

б) Этиловый эфир 3-амино-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты

Этиловый эфир 3-фтор-4-метил-5-нитро-бензойной кислоты (Пример 169а, 1,43 г) в этаноле (30 мл) непрерывно прокачивали через картридж Pd/C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Растворители удаляли с получением указанного в подзаголовке продукта (1,20 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.37 (t, 3H).

с) Этиловый эфир 3-[(цианометил)амино]-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты

К перемешиваемому раствору этилового эфира 3-амино-5-фторо-4-метил-бензойной кислоты (Пример 169b, 1,2 г) в THF (10 мл) при комнатной температуре добавляли N-этилдиизопропиламин (1,28 мл), а затем бромацетонитрил (0,51 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 14 ч. Добавляли дополнительное количество бромацетонитрила (0,21 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество бромацетонитрила (0,21 мл) и нагревание продолжали в течение еще 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Добавляли водную HCl (30 мл, 1 н.) и этилацетат (30 мл). Слои разделяли и органическую фракцию сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в подзаголовке продукта (1,43 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

д) Этиловый эфир 3-(3,5-дибром-2-оксо-1(2H)-пиразинил)-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты

К перемешиваемой суспензии этилового эфира 3-[(цианометил)амино]-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты (Пример 169с, 1,43 г) в дихлорметане (13 мл) под азотом при комнатной температуре по каплям в течение 5 мин добавляли DMF (0,04 мл) и оксалилбромид (1.70 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч добавляли дополнительное количество оксалилбромид (0,85 мл) и DMF (0,04 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Смесь концентрировали в вакууме (причина: летучие вещества содержат оксалилбромид). Остаток очищали (SiO_2 хроматография с элюированием дихлорметаном) с получением указанного в подзаголовке продукта (1,23 г).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.32 (t, 3H).

е) Этиловый эфир 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты

Этиловый эфир 3-(3,5-дибром-2-оксо-1(2H)-пиразинил)-5-фтор-4-метил-бензойной кислоты (Пример 169d, 1,137 г, 2,62 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Под азотом добавляли α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамина (Пример 134а, 0,63 г) и N-этилдиизопропиламин (0,67 мл, 3,93 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением сырого

продукта. Его очищали (SiO₂ хроматография с элюированием дихлорметаном) с получением указанного в подзаголовке продукта (1,55 г).

MS: APCI(+ve) 595 (M+H)⁺

f) 3-[5-Бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2М)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метил-бензамид

Циклопропиламин (1,86 мл) добавляли к этиловому эфиру 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-5-фторо-4-метил-бензойной кислоты (Пример 169е, 1,6 г) в THF (24 мл) под азотом при комнатной температуре и затем по каплям в течение 10 мин добавляли хлорид изопропилмагния (5,28 мл 2 М раствора в THF). Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор подкисляли 2 М HCl и экстрагировали в дихлорметан. Органические фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (0,7 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.97 (d, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.76-0.67 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 605 (M+H)⁺

g) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]-амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Указанный в заголовке продукт получали из 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метил-бензамида (Пример 169f, 0,7 г) посредством способа гидрогенизации, аналогичного описанному в Примере 167с.

MS: APCI(+ve) 437 (M+H)⁺

h) 3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метил-бензамид

Указанный в заголовке продукт получали из N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метил-бензамида (Пример 169g, 0,33 г) и 1-бром-2-хлорэтана посредством способа, аналогичного описанному в Примере 167е.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H)⁺

i) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метил-амино)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-бензамид

Указанный в заголовке продукт получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метил-бензамида (Пример 169h) и метиламина посредством способа, аналогичного описанному в Примере 167f. Очистку осуществляли посредством RP-HPLC (градиент 0,2% аммиак/MeCN на колонке Phenomenex).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.83 (s, 6H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.58-0.52 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 494 (M+H)⁺

Соединения из следующих далее Примеров 170-197 (см. табл.5 в конце описания Таблица 5) получали из соответствующего спирта (Пример 136d) и аминов посредством способов, описанных в Примере 138.

Пример 170

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1R,2S)-2-метил-3-(4-метил-1-пиперидинил)-1-

фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 171

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-[4-(1-метилэтил)-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 172

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(1-пиперазинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 173

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 174

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-фтор-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 175

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 176

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 177

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-[4-(трифторметил)-1-пиперидинил]пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 178

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(3-оксо-1-пиперазинил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 179

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 180

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-[(1R)-3-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 181

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1S,2S)-2-метил-3-[(3S)-3-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 182

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-[(2-метилпропил)амино]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 183

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(циклопропиламино)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 184

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1S,2S)-2-метил-3-[(2H)-2-метил-1-пирролидинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 185

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 186

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидинил]-2-метил-1-

фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 187

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2R)-2-метил-3-[(2R)-2-метил-1-пиперазинил]-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 188

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(2,7-диазаспиро[3.5]нон-7-ил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 189

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(4-тиоморфолинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 190

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-гидрокси-1-пирролидинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 191

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-[4-(тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенил)-1-пиперазинил]пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 192

1-[(2S,3R)-3-[[4-[5-[(циклопропиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-2-метил-3-фенилпропил]-4-пиперидин-карбоксамид

Пример 193

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 194

N-Циклопропил-3-[3-1[(1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-диметил-1-пиперазинил]-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 195

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-(4-пиперидиниламино)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 196

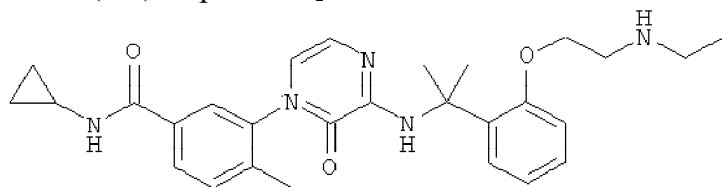
N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[[(1R,2S)-2-метил-3-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 197

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(2,2-диметил-1-пирролидинил)-2-метил-1-фенилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 198

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метил-этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид



а) 3,3-диметил-2(3H)-бензофуранон

Раствор бензофуран-2(3H)-она (20 г), растворенного в DMF (250 мл), обрабатывали йодметаном (33,4 мл) при 0°C, после чего порциями под азотом в течение периода 10 мин добавляли карбонат калия (134 г). Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 3 суток. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли 2 М соляной кислотой,

экстрагировали этилацетатом. Органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали (SiO_2 хроматография с элюированием 30%-ным дихлорметаном в изогексане). Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения (19,70 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.32-7.08 (m, 4H), 1.53 (s, 6H).

b) 2-Гидрокси- α,α -диметил-бензолацетамид

3,3-Диметилбензофуран-2(3H)-он (Пример 198a, 19,7 г) растворяли в 7 н. аммиаке в метаноле (50 мл) под азотом. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением сырого продукта. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением указанного в подзаголовке соединения (15,34 г).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6) 7.18 (d, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.43 (s, 6H).

c) α,α -Диметил-2-(фенилметокси)-бензолацетамид

Раствор 2-гидрокси- α,α -диметил-бензолацетамида (Пример 198b, 15,34 г), растворенный в DMF (150 мл), под азотом обрабатывали карбонатом калия (11,83 г) и бензилбромидом (10,18 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали и промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (19,45 г).

MS: APCI(+ve) 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

d) α,α -Диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамин

Раствор α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолацетамида (Пример 198c, 19,45 г), растворенного в ацетонитриле (200 мл) и воде (200 мл), под азотом обрабатывали (бис(трифторацетокси)йод)бензолом (31,1 г). Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали при 0°C 2 M раствором NaOH и экстрагировали этилацетатом. Органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (13,26 г).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6) 7.54-7.29 (m, 6H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.46 (s, 6H).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамин (Пример 198d), посредством способов, описанных в Примере 134, с получением-N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пирролидинил)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида, который алкилировали 1-бром-2-хлорэтаном, как описано в Примере 167e, с получением указанного в подзаголовке продукта.

MS: APCI(+ve) 481 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

f) N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этоксифенил]]-1-метил-этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамида (Пример 198e) и 70%-ного этиламина в воде посредством способа из Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 490 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.42 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 0.92-0.78 (m, 3H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H).

Соединения из следующих далее Примеров 199-213 (см. табл.6 в конце описания) получали аналогично Примеру 198.

Пример 199

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пиперазинил)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 200

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(диэтиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 201

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(1-пиперидинил)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 202

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-метил-1-пиперазинил)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 203

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-морфолинил)-этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 204

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-(метиламино)-бутокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 205

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-[(2,2,2-трифторэтил)-амино]бутокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 206

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[4-(4-метил-1-пиперазинил)-бутокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 207

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-[(2,2,2-трифторэтил)-амино]пропокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 208

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[3-(4-метил-1-пиперазинил)-пропокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 209

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[1-метил-2-(4-метил-1-пиперазинил)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 210

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 211

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 212

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[(1-метилэтил)-амино]этокси]фенил]

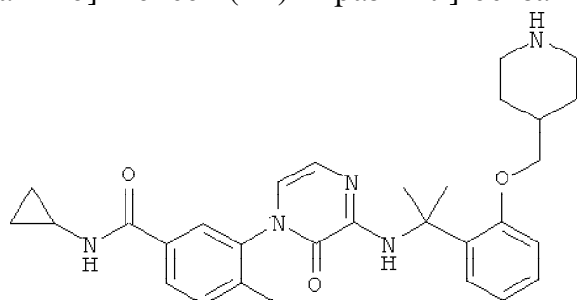
этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 213

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этокси]-фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-6-бензамид

Пример 214

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(4-пиперидинил-метокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



N-Циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамид (Пример 134, 0,172 г), карбонат калия (0,114 г) и трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (0,114 г) перемешивали вместе в ацетонитриле (10 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь выпаривали досуха и остаток распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали в этилацетат (2 × 20 мл), объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл), после перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч растворитель выпаривали с получением сырого продукта. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка Gemini, смесь ацетонитрил/0,2% аммиак в качестве подвижной фазы) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (50 мг).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (q, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.25-1.01 (m, 4H), 0.76-0.45 (m, 4H).

Соединения из следующих далее примеров 215-219 (см. табл.7 в конце описания) получали аналогично Примеру 214.

Пример 215

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-(3-азетидинилокси)фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 216

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(3-пирролидинилокси)-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 217

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(4-пиперидинил)-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 218

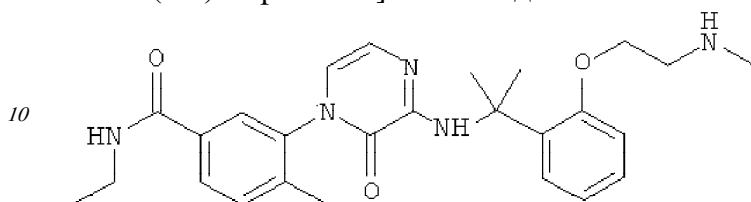
N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(3-пиперидинилметокси)-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 219

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-(4-пиперидинилокси)-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 220

N-Этил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) Метилловый эфир 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

Раствор α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамина (Пример 198d, 1,5 г), растворенного в диоксане (52,2 мл), обрабатывали под азотом метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоатом (Пример 1b, 2,499 г) и N-этилдизопропиламином (1,083 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Сырой продукт растирали с 50%-ным диэтиловым эфиром в изогексане в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в подзаголовке соединения (2,405 г).

MS: APCI(+ve) 563 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

б) Метилловый эфир 3-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты

К метилловому эфиру 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]-этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 220a, 2 г) в этаноле (50 мл) добавляли формиат аммония (3,14 г) и 10% Pd/C (0,378 г) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (1,410 г).

MS: APCI(+ve) 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

с) Метилловый эфир 4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[метил-((фенилметокси)карбонил)-амино]этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты

К метилловому эфиру 3-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензойной кислоты (Пример 220b, 2,495 г) в ацетонитриле (150 мл) добавляли карбонат калия (1,753 г), а затем бензил-2-хлорэтил(метил)карбамат (J. Med. Chem., 1992, 35 (17), 3246, 1,660 г) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 72 ч под азотом. Добавляли дополнительное количество бензил-2-хлорэтил(метил)карбамата (0,58 г) и карбоната калия (0,35 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали, выпаривали досуха и остаток распределяли между водой и дихлорметаном и органический слой отделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2х) и объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4) и

выпаривали. В результате очистки (SiO_2 хроматография с элюированием 40-100% этилацетата) получали указанный в подзаголовке продукт (1,97 г).

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6) 7.96 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.91 (t, 3H), 6.65 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.80 (s, 6H)

d) 4-Метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[метил[(фенилметокси)карбонил]-амино]этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойная кислота

К метиловому эфиру 4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[метил[(фенилметокси)карбонил]амино]этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоты (Пример 220с, 1,97 г) в THF (11 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,424 г) в воде (5,5 мл) (суспензия, обработанная ультразвуком) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре.

Добавляли воду и раствор подкисляли 2 М соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO_4) и выпаривали. В результате растирания со смесью диэтиловый эфир/изогексан получали указанное в подзаголовке соединение (1,790 г).

MS: APCI(+ve) 571 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6) 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (s, 6H).

e) Фенилметиловый эфир [2-[2-[1-[[4-[5-[(этиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-1-метилэтил]фенокси]-этил]метил-карбаминовой кислоты

К 4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[метил[(фенилметокси)карбонил]амино]-этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензойной кислоте (Пример 220d, 0,14 г) в DMF (3 мл) добавляли О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (0,158 г), а затем N-этилдиизопропиламин (0,212 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего добавляли этиламин (0,032 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4) и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке продукта (1,10 г).

MS: APCI(+ve) 598 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

f) N-Этил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

К фенилметиловому эфиру [2-[2-[1-[[4-[5-[(этиламино)карбонил]-2-метилфенил]-3,4-дигидро-3-оксопиразинил]амино]-1-метилэтил]фенокси]этил]-метил-карбаминовой кислоты (Пример 220d, 1,10 г) добавляли этанол (10 мл) и смесь прокачивали через картридж Pd/C со скоростью 1 мл/мин под максимальным давлением H_2 при 50°C в гидрогенизаторе H-Cube. Растворители удаляли в вакууме и остаток затем переносили в ацетонитрил. В результате очистки посредством препаративной HPLC (колонка ACE, смесь 0,2% ТРА: ацетонитрил в качестве элюента) с последующей обработкой смолой SCX (элюирование метанолом (отбрасывали), затем 7 н. NH_3 в метаноле и сбор основных фракций) и растиранием с диэтиловым эфиром получали указанный в заголовке продукт (2 мг).

MS: APCI(+ve) 464 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H ЯМР δ (DMSO-d_6) 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d,

1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)

Соединения из следующих далее примеров 221-229 (см. табл.8 в конце описания) получали аналогично Примеру 220.

Пример 221

1-[4-Метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензоил]-азетидин

Пример 222

N-Этоксифенил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 223

4-Метил-N-(1-метилэтил)-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 224

N-Циклобутил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 225

N-(2-Фторэтил)-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 226

4-Метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-(2-метилпропил)-бензамид

Пример 227

4-Метил-N-(1-метилциклопропил)-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 228

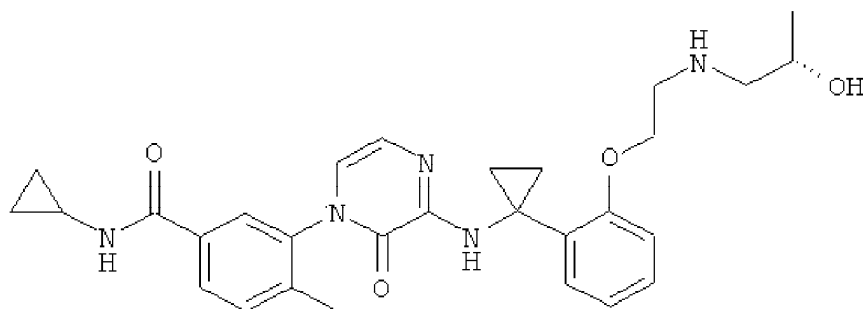
N-(2-Гидроксиэтил)-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 229

4-Метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 230

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]-этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид



3-(3-(1-(2-(2-Хлорэтоксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 167е, 100 мг) и (S)-(+)-1-амино-2-пропанол (0,247 мл) перемешивали вместе в диоксане (3 мл) в запаянной пробирке при 100°C в течение 24 ч. В результате очистки охлажденного раствора посредством препаративной HPLC (колонка Xbridge, смесь ацетонитрил/0,2% аммиак в качестве

подвижной фазы) получали указанное в заголовке соединение (60 мг).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.36 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 4H), 1.02 (d, 3H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H).

Соединения из следующих далее примеров 231-249 (см. табл.9 в конце описания) получали аналогично Примеру 230.

Пример 231

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 232

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 233

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 234

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]-фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 235

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 236

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-гидрокси-1-пирролидинил]этокси]-фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 237

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(диметиламино)этокси]фенил]циклопропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 238

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-(1-пирролидинил)этокси]-фенил]циклопропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 239

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(гидроксиметил)-1-пирролидинил]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 240

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-трифторэтил)-амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 241

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этилметиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 242

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 243

N-Циклопропил-4-метил-3-[2-оксо-3-[[1-[2-[2-(1-пиперазинил)этокси]-фенил]циклопропил]амино]-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 244

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-дифтор-1-пирролидинил)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 245

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(2-фторэтил)амино]этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 246

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилпропил)амино]-этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 247

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-метил-1-пирролидинил]-этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 248

3-[3-[[1-[2-[2-(циклобутиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-Циклопропил-4-метил-бензамид

Пример 249

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]-этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 250

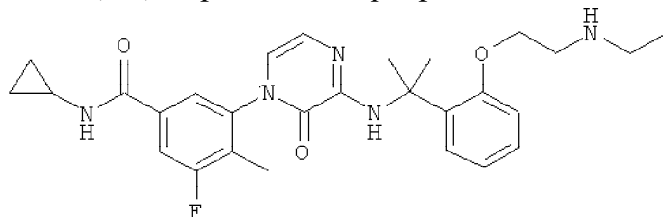
N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(3-гидроксипропил)амино]этокси]-фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метил-бензамид

Пример 251

3-[3-[[1-[2-(2-аминоэтокси)фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метил-бензамид

Пример 252

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензамид



а) 2-Хлор-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К раствору 1-бром-2-хлор-5-фтор-4-метилбензола (70 г), растворенного в этилацетате (400 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (161 мл), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорметановый аддукт (5,15 г) и метанол (120 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч в атмосфере окиси углерода (4 бар (4×10^5 Па)) в 1,5 л автоклаве.

Дополнительно добавляли дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия(II) дихлорметановый аддукт (2,57 г) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение еще 3 ч. Охлажденную реакционную смесь упаривали досуха и остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 50%-ным дихлорметаном в изогексане, с получением указанного в подзаголовке соединения (57,7 г).

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 7.64-7.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

б) 2-Хлор-5-фтор-4-метилбензойная кислота

Раствор 2-хлор-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (Пример 252а, 57,77 г) в метаноле (400 мл) обрабатывали 2 М раствором гидроксида

натрия (285 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (отбрасывали) и водный слой разбавляли 2 М соляной кислотой (250 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (51,6 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 13.66 (s, 1H), 7.68-7.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

с) 2-Хлор-5-фтор-4-метил-3-нитробензойная кислота

Раствор 2-хлор-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (Пример 252b, 51,57 г) растворяли в концентрированной серной кислоте (143 мл), обрабатывали нитратом калия (32,4 г) по частям в течение 10 мин при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и осадок собирали и сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (65,5 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.94 (d, 1H), 2.26 (s, 3H).

d) 2-Хлор-5-фтор-4-метил-3-нитробензойной кислоты метиловый эфир

Раствор хлортриметилсилана (200 мл) в метаноле (300 мл) обрабатывали 2-хлор-5-фтор-4-метил-3-нитробензойной кислотой (Пример 252с, 65,5 г) по частям в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляли хлортриметилсилан (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (53,4 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.99 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

е) 3-Амино-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

2-Хлор-5-фтор-4-метил-3-нитробензойной кислоты метиловый эфир (Пример 252d, 53 г), 5% Pd/C (9 г) и аммония формиат (80 г) перемешивали вместе в этаноле (500 мл) при 75°C в течение 32 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали до твердого вещества. Этот твердый остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и упаривали. Анализ показал значительное количество непрореагировавшего исходного вещества. Взаимодействие повторяли с новым 5%-ным Pd/C (9 г) и аммония формиатом (80 г), объединенными в этаноле (500 мл), и с нагреванием при 75°C в течение 20 ч. Дополнительно добавляли 5% Pd/C (9 г) и аммония формиат (80 г) и нагревание продолжали в течение 10 ч. Смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре дополнительно промывали этанолом. Объединенные фильтраты упаривали, остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (34,7 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.15 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (d, 3H).

f) 3-[(Цианометил)амино]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К перемешиваемому раствору 3-амино-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (Пример 252е, 34,7 г) в THF (300 мл) при комнатной температуре

добавляли N,N-диизопропилэтиламин (61,2 мл), затем бромацетонитрил (24,41 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, дополнительно добавляли бромацетонитрил (4,8 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (12,5 мл) и нагревание продолжали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли 1 н. HCl (600 мл) и дихлорметан (800 мл). Получали некоторое количество твердого осадка, который не растворялся. Добавляли воду (300 мл), чтобы способствовать идентификации слоев. Нижний органический слой, содержащий твердое вещество и немного воды, отделяли и эту органическую фракцию промывали смесью 1 М HCl/рассол (400 мл 1:1 смесь), затем сушили (MgSO₄). Требовалась вторая сушка (Na₂SO₄). После сушки агент отфильтровывали (промывали 400 мл дихлорметана), фильтрат концентрировали (~60 г). Его азеотропно перегоняли с толуолом (400 мл) и окончательно удаляли растворитель с получением указанного в подзаголовке соединения (39,4 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

g) 3-(3,5-Дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К перемешиваемому раствору оксалилбромида (49,9 мл) в дихлорметане (600 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-[(цианометил)амино]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (Пример 252f, 39,4 г) за 15 мин. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли DMF (0,275 мл) и смесь нагревали в течение 16 ч с обратным холодильником. После охлаждения до 0°C добавляли воду (200 мл) за 15 мин (осторожно), затем органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали. Остаток очищали (SiO₂ хроматография, элюируя дихлорметаном) с получением указанного в подзаголовке продукта (48,5 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (d, 3H)

h) 3-[5-Бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

Раствор α,α-диметил-2-(фенилметокси)бензолметанамина (Пример 198d, 5,25 г), растворенный в диоксане (40 мл), обрабатывали метиловым эфиром 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (Пример 252g, 9,14 г) и N,N-диизопропилэтиламином (5,59 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя смесью 20%-ный этилацетат в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта (10,50 г).

MS: APCI(+ve) 580 (M+H)⁺

i) 3-[5-Бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Раствор 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (Пример 252h, 10,50 г), растворенный в THF (100 мл), обрабатывали циклопропиламином (7,61 мл). Изопропилмагния хлорид (45,2 мл 2,0 М раствора в THF) добавляли по каплям в течение 10 мин в атмосфере азота. Полученный

раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (x3). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали.

Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с
5 получением указанного в подзаголовке соединения (9,86 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.54-8.47 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.46-6.91 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H).

10 j) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

К 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамиду (Пример 252i, 9,84 г)

15 добавляли 10% Pd/C (1,729 г) и аммония формиат (14,35 г). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч, затем фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат собирали и летучие вещества удаляли в вакууме и полученный неочищенный продукт переносили в дихлорметан и промывали водой. Органический
20 слой сушили (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в подзаголовке продукта (7,08 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 9.56-9.46 (m, H), 8.58-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.81-6.65 (m, 4H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 6H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 2H).

25 k) 3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)- пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Раствор N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида (Пример 252j, 7,08 г) растворяли в
30 ацетонитриле (150 мл), обрабатывали карбонатом калия (22,42 г) и 1-бром-2-хлорэтаном (13,50 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 83°C в течение 10 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт растирали с 50%-ным диэтиловым
35 эфиром в изогексане с получением указанного в подзаголовке соединения (7,58 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) d 8.57-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H).

40 l) N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензамид

Суспензию 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 252k, 0,5 г) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), обрабатывали 70%-ным этиламино (2 мл) в
45 герметично закрытой пробирке. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе (100 В). После упаривания и очистки препаративной HPLC (жидкостная хроматография высокого давления) (колонка Waters X-Terra, используя 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве элюента) получали указанное в заголовке
50 соединение (0,255 г).

MS: APCI(+ve) 508 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.24-

7.13 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.73-6.62 (m, 2H), 4.10-3.88 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.92-0.80 (m, 5H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H).

Следующие примеры 253-258 (см. табл.10 в конце описания) получали аналогично Примеру 252.

Пример 253

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]-фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 254

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-метил-1-[2-[2-[(1-метилэтил)-амино]этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 255

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]-фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 256

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]-этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 257

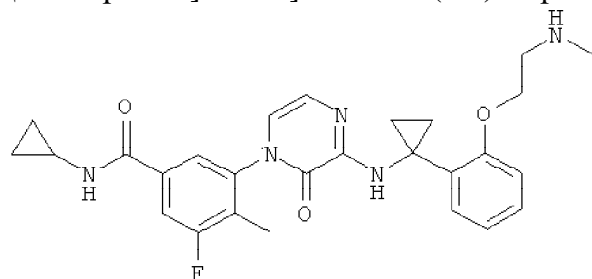
N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 258

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]-этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 259

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) 3-[5-бром-2-оксо-3-[[1-[2-(фенилметокси)фенил]циклопропил]-амино]-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

Раствор 1-(2-(бензилокси)фенил)циклопропанамина (Пример 167а, 5 г) в диоксане (200 мл) обрабатывали метиловым эфиром 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (Пример 252 г, 7,5 г) и N-этилдидиизопропиламин (5,36 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2 М HCl (300 мл) и экстрагировали эфиром (3×300 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. После очистки (SiO₂ хроматография, элюируя 20%-ным этилацетатом в изогексане) получали указанное в подзаголовке соединение (9,20 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.25-1.07 (m, 4H).

б) 3-Фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К метиловому эфиру 3-[5-бром-2-оксо-3-[[1-[2-(фенилметокси)фенил]циклопропил]амино]-1(2Н)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (Пример 259а, 9,2 г) в

этаноле (400 мл) добавляли формиат аммония (14,04 г) и 10% Pd/C (1,693 г). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, фильтровали через целит, дополнительно промывая целит теплым этанолом (100 мл), затем дихлорметаном (2000 мл), и объединенные фильтраты упаривали, разбавляли дихлорметаном (1000 мл) и промывали водой, сушили (MgSO₄) и упаривали с

получением указанного в подзаголовке соединения (6,16 г).
¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.83-6.67 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32-1.16 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H).

с) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-циклопропил]-амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамид

Изопропилмагния хлорид (30,1 мл 2 М раствора в THF) добавляли за 20 мин к раствору циклопропиламина (10,61 мл) и 3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (Пример 259б, 6,16 г) в тетрагидрофуране (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. Осторожно добавляли воду (100 мл) и 2 М HCl (200 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл), и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), и растворитель удаляли с получением указанного в подзаголовке соединения (5,00 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82-6.72 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H).

d) 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-4-метилбензамид (Пример 259с, 5 г), 1-бром-2-хлорэтан (9,58 мл) и карбонат цезия (37,5 г) перемешивали вместе в ацетонитриле (200 мл) при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растирали со смесью 1:1 изогексан:диэтиловый эфир с получением

указанного в подзаголовке соединения (4,60 г).
¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.93-2.77 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.31-1.02 (m, 4H), 0.75-0.62 (m, 2H), 0.58-0.47 (m, 2H).

е) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-бензамид

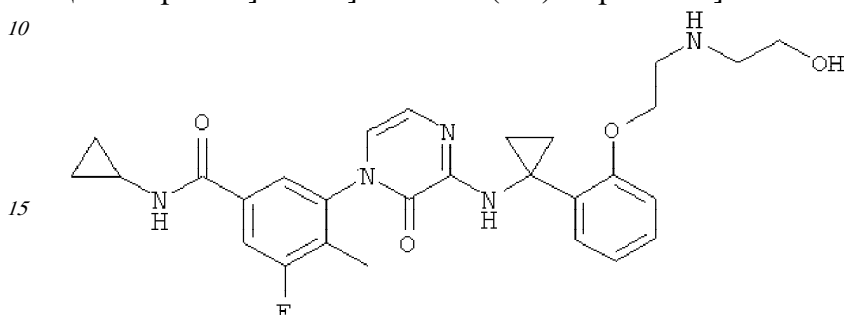
3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2Н)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид (Пример 259d, 0,5 г) и 40%-ный метиламин в воде (0,697 мл) нагревали при 100°C в диоксане (8 мл) в герметичной пробирке в течение 24 ч. После очистки охлажденного раствора посредством препаративной HPLC (колонка Xbridge, подвижная фаза ацетонитрил/0,2%-ный аммиак) получали указанное в заголовке соединения (270 мг).

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.52-7.47 (2H, m), 7.23-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.89 (2H, t), 2.85-2.77 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.96 (3H, d), 1.25-0.97 (4H, m), 0.73-0.62 (2H, m), 0.57-0.48 (2H, m).

Пример 260

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид (Пример 259d, 5 г) и этаноламин (6,1 мл) нагревали при 100°C в диоксане (20 мл) в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. После очистки охлажденного раствора посредством препаративной HPLC (колонка Xterra, элюируя градиентом ацетонитрил в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке) и затем удаления растворителя и растирания со смесью изогексан/диэтиловый эфир (1:1 80 мл) получали указанный в заголовке продукт (2,95 г).

MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92-6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51-3.43 (2H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90-2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27-1.01 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m).

Следующие примеры 261-265 (см. табл.11 в конце описания) получали аналогично Примерам 259 и 260:

Пример 261

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-метоксиэтил)амино]этокси]-фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 262

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(этиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензамид

Пример 263

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 264

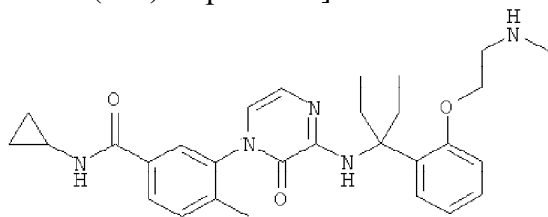
N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этокси]-фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид

Пример 265

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Пример 266

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2М)-пиразинил]-4-метилбензамид



а) 3,3-диэтил-2(3H)-бензофуранон

Бензофуран-2(3H)-он (2 г) в DMF (3,5 мл) добавляли по каплям к 60%-ному гидриду натрия (1,252 г) в DMF (10 мл) при 0°C и через 20 мин добавляли по каплям этилийодид (5,18 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат подкисляли 2 М соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 20%-ным диэтиловым эфиром в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта (1,14 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 1.90 (dseptet, 4H), 0.58 (t, 6H).

б) α,α-Диэтил-2-гидроксibenзолацетамид

7 н. аммиак в метаноле (10 мл) добавляли к 3,3-диэтил-2(3H)-бензофуранону (Пример 266а, 1,14 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Добавляли аммиак 880 (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта (1,21 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.19 (dt, 2H), 1.93 (dt, 2H), 0.73 (t, 6H).

с) α,α-Диэтил-2-(фенилметокси)-бензолацетамид

Раствор α,α-диэтил-2-гидрокси-бензолацетамид (Пример 266b, 1,21 г) в DMF (9,93 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,807 г) и бензилбромидом (0,694 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 30-100%-ным этилацетатом в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта (0,77 г).

MS: APCI(+ve) 298 (M+H)⁺

д) α,α-Диэтил-2-(фенилметокси)-бензолметанамин

Раствор α,α-диэтил-2-(фенилметокси)-бензолацетамид (Пример 266с, 0,77 г) в ацетонитриле (6 мл) и воде (6 мл) обрабатывали

(бис(трифторацетокси)йодо)бензолом (1,113 г) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Дополнительно

добавляли (бис(трифторацетокси)йодо)бензолом (1,0 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали.

Неочищенный продукт очищали на SCX смоле, элюируя метанолом (отбрасывали),

затем 7 н. NH_3 в метаноле. Основные фракции собирали и летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (0,83 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.43-7.34 (m, 7H), 6.98-6.94 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 2.13 (dt, 4H), 0.74 (t, 6H).

е) 3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]-1-этилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

α, α -Диэтил-2-(фенилметокси)-бензолметанамин (Пример 266d) превращали в N-циклопропил-3-[3-[[1-этил-1-(2-гидроксифенил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид, используя способ, описанный в Примере 134. Это фенол алкилировали 1-бром-2-хлорэтаном, как описано в пример 167е, с получением указанного в подзаголовке продукта.

MS: APCI(+ve) 509 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

ф) N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

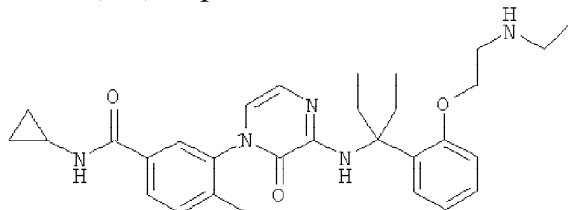
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]-1-этилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 266е), используя способ из примера 167f.

MS: APCI(+ve) 504 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.48-8.42 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 3H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.47-2.27 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.71-0.61 (m, 8H), 0.57-0.52 (m, 2H).

Пример 267

N-Циклопропил-3-[3-[[1-этил-1-[2-[2-(этиламино)этокси]фенил]-пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



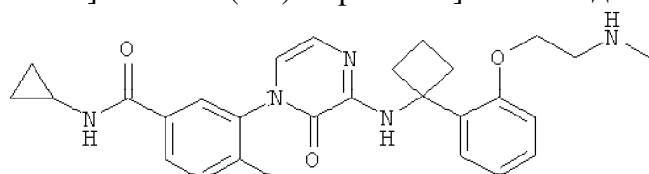
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]-1-этилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 266е), используя способ, описанный в Примере 167f, но используя 70%-ный этиламин в воде.

MS: APCI(+ve) 518 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.44 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.54-2.25 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.70-0.62 (m, 8H), 0.59-0.51 (m, 2H).

Пример 268

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]-циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид



а) 1-(2-Метоксифенил)циклобутанкарбоксамид

К 1-(2-метоксифенил)циклобутанкарбонитрилу (4,29 г) добавляли смесь серная

кислота (20 мл, 95-98%)/вода (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 1 ч раствор нагревали до 80°C и нагревание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Нагревание возобновляли и через 1 ч добавляли уксусную кислоту (10 мл). Температуру повышали до 90°C и нагревание продолжали в течение 1,75 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали на ~300 мл льда и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке продукта (4,19 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8.44 (s, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H).

б) 1-(2-(Бензилокси)фенил)циклобутанкарбоксамид

К 1-(2-метоксифенил)циклобутанкарбоксамиду (Пример 268а, 4,19 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (40,8 мл, 1 М в дихлорметане), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Ее вливали в лед, экстрагировали дихлорметаном (х3), и объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного 1-(2-гидроксифенил)циклобутанкарбоксамид (2,96 г). Его растворяли в DMF (20 мл), и добавляли карбонат калия (2,14 г) и бензилбромид (1,84 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду и этилацетат и органический слой разделяли. Водные слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой (х3), рассолом, сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 5-50%-ным этилацетатом в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта (1,98 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.43-7.21 (m, 7H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.16 (секстет, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H).

с) 1-(2-(Бензилокси)фенил)циклобутанамин

Раствор 1-(2-(бензилокси)фенил)циклобутанкарбоксамид (Пример 268b, 1,984 г), растворенного в ацетонитриле (16 мл) и воде (16 мл), в атмосфере азота обрабатывали [бис(трифторацетокси)йод]бензолом (4,55 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали диэтиловым эфиром. Водные слой разделяли, подщелачивали до pH 13 водным 1 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты в смеси диэтиловый эфир/этилацетат сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на SCX картридж. Примеси вымывали этилацетатом, затем метанолом и отбрасывали. После элюирования 7 н. метанольным аммиаком и выпаривания в вакууме получали указанный в подзаголовке продукт (1,164 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.46-7.29 (m, 5H), 7.19 (t, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 3H), 1.85-1.63 (m, 1H).

d) Метил-3-(3-(1-(2-(бензилокси)фенил)циклобутиламино)-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-4-метилбензоат

К метиловому эфиру 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пирозин-1-ил)-4-метилбензойной кислоты (Пример 1b, 1,083 г) в диоксане (6 мл) добавляли 1-(2-(бензилокси)фенил)циклобутанамин (Пример 268с, 1,16 г) и N,N-

диизопропилэтиламин (0,76 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой и органический слой разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 20-50%-ным этилацетатом в изогексане) с получением указанного в подзаголовке продукта (1,46 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H).

е) 3-(3-(1-(2-(Бензилокси)фенил)циклобутиламино)-5-бром-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид

Раствор метил-3-(3-(1-(2-(бензилокси)фенил)циклобутиламино)-5-бром-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-4-метилбензоата (Пример 268d, 1,46 г) в THF (40 мл) в атмосфере азота обрабатывали циклопропиламином (0,88 мл), затем изопропилмагния хлоридом (3,81 мл, 2,0 М в THF) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором аммония хлорида (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке продукта (1,537 г).

MS: APCI(+ve) 599 (M+H)⁺

ф) N-Циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклобутиламино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-4-метилбензамид

К 3-(3-(1-(2-(бензилокси)фенил)циклобутиламино)-5-бром-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамиду (Пример 268e, 1,537 г) в этаноле (16 мл) добавляли формиат аммония (2,263 г) и 5% Pd/C (0,546 г) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и твердое вещество промывали этанолом и дихлорметаном. Фильтрат собирали и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 0-30% диэтиловым эфиром в дихлорметане) с получением указанного в подзаголовке продукта (0,874 г).

MS: APCI(+ve) 431 (M+H)⁺

г) 3-(3-(1-(2-(2-Хлорэтоксифенил)циклобутиламино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид

К N-циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклобутиламино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-4-метилбензамиду (Пример 268f, 0,874 г) в ацетонитриле (17 мл) добавляли 1-бром-2-хлорэтан (1,68 мл) и карбонат цезия (6,61 г) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Добавляли этилацетат и воду и органический слой разделяли, промывали водой, рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. После очистки (SiO₂ хроматография, элюируя 50-70%-ной смесью этилацетат/изогексан) получали указанный в подзаголовке продукт (304 мг). Осушитель снова промывали дихлорметаном (2 × 50 мл) и растворитель удаляли с получением дополнительного количества указанного в подзаголовке продукта (472 мг).

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺

h) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклобутил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиазинил]-бензамид

Указанный в заголовке продукт получали из 3-(3-(1-(2-(2-

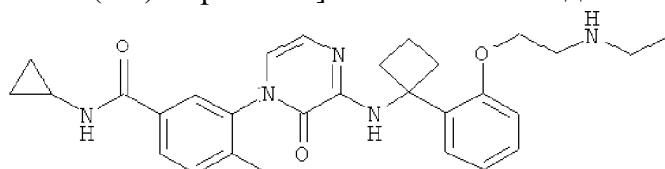
хлорэтоксифенил)циклобутиламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 268g) и метиламина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H).

Пример 269

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этоксифенил]циклобутил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]-4-метилбензамид



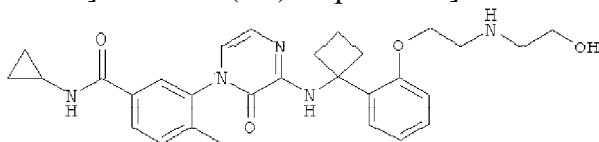
Указанный в заголовке продукт получали из 3-(3-(1-(2-(2-хлорэтоксифенил)циклобутиламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 268g) и этиламина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 502 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.06 (s, 4H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 2H)

Пример 270

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]-циклобутил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]-4-метилбензамид



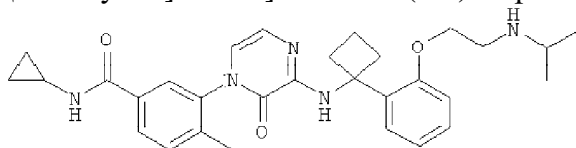
Указанный в заголовке продукт получали из 3-(3-(1-(2-(2-хлорэтоксифенил)циклобутиламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 268g) и этаноламина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.93 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.70 (s, 7H), 2.08 (s, 5H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)

Пример 271

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-метилэтил)амино]этоксифенил]-циклобутил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]-бензамид



Указанный в заголовке продукт получали из 3-(3-(1-(2-(2-

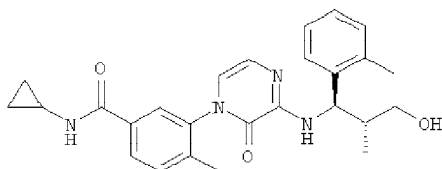
хлорэтоксифенил)циклобутиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 268g) и изопропиламина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)+.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.83-2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)

Пример 272

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



а) N-[(1R,2R)-3-[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-(2-метилфенил)пропил]-2-метил-2-пропансульфинамид

Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-3-[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамида (Пример 136a) и орто-толилмагния хлорида, используя способы, описанные в Примере 136b.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.63-7.58 (2H, m), 7.53-7.48 (2H, m), 7.42-7.27 (6H, m), 7.19-7.10 (4H, m), 4.86 (1H, dd), 3.59 (1H, d), 3.53 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.38 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.14 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.91 (3H, d).

б) 3-[3-[(1R,2R)-3-Гидрокси-2-метил-1-(2-метилфенил)пропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

Указанное в заголовке соединение получали из N-[(1R,2R)-3-[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-(2-метилфенил)пропил]-2-метил-2-пропансульфинамида (Пример 272a), используя способ, описанный в Примере 136c.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.96 (2H, d), 7.85 (s, 1H), 7.80 (1H, s), 7.61-7.48 (3H, m), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, t), 7.01 (2H, d), 6.91 (2H, t), 6.79 (2H, d), 6.68 и 6.67 (2H, 2 × d), 5.37 (1H, q), 4.66-4.59 (1H, m), 3.88-3.76 (4H, m), 3.29-3.12 (2H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 2.16 и 2.09 (3H, 2 × s), 0.86 (3H, d).

с) N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

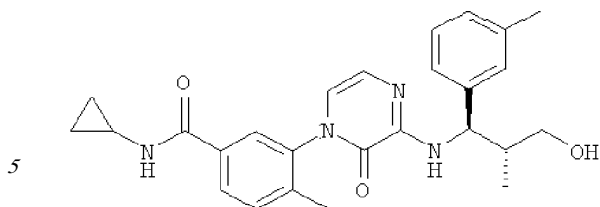
Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 3-[3-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(2-метилфенил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты (Пример 272b), используя способ, описанный в Примере 136d.

MS: APCI(+ve) 447 (M+H)+.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 и 8.36 (1H, 2 × d), 7.89-7.82 (1H, m), 7.78-7.61 (2H, m), 7.55-7.44 (2H, m), 7.20-7.05 (3H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 6.67-6.61 (1H, m), 5.26 (1H, t), 4.71-4.60 (1H, 2 × t), 3.29-3.05 (2H, m), 2.93-2.76 (1H, m), 2.56-2.46 (3H, overlapped с DMSO), 2.28-2.13 (1H, m), 2.13 и 2.04 (3H, 2 × s), 0.98-0.91 (3H, m), 0.74-0.48 (4H, m).

Пример 273

N-Циклопропил-3-[3-[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(3-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



а) N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-(3-метилфенил)пропил]-2-метил-2-пропансульфинамид

10 Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамида (Пример 136a) и мета-толилмагния хлорида, используя способы, описанные в Примере 136b.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.67-7.61 (2H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 7.46-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, t), 7.11-7.02 (3H, m), 4.53 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 3.54 (1H, dd), 3.39 (1H, dd), 2.33 (3H, s), 2.26-2.14 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.90 (3H, d).

б) N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(3-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

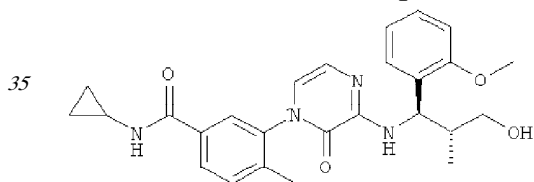
20 Указанное в заголовке соединение получали из N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-(3-метилфенил)пропил]-2-метил-2-пропансульфинамида (Пример 273a), используя способы, описанные в Примере 136 с и 136d.

MS: APCI(+ve) 447 (M+H)⁺.

25 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.44 и 8.38 (1H, 2 × d), 7.91-7.79 (2H, m), 7.75 и 7.69 (1H, 2 × d), 7.49 и 7.47 (1H, 2 × d), 7.24-7.13 (3H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 6.78 и 6.77 (1H, 2 × d), 6.65 и 6.64 (1H, 2 × d), 5.03-4.95 (1H, m), 4.78 и 4.72 (1H, 2 × t), 3.23-3.11 (2H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.26-2.14 (1H, m), 2.12 и 2.06 (3H, 2 × s), 0.86 (3H, d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m).

30 Пример 274

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



а) N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-1-(2-метоксифенил)-2-метилпропил]-2-метил-2-пропансульфинамид

40 Указанное в заголовке соединение получали из (2S)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-N-метокси-N,2-диметил-пропанамида (Пример 136a) и 2-метоксифенилмагния бромид, используя способы, описанные в Примере 136b.

45 ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.62-7.58 (2H, m), 7.53-7.49 (2H, m), 7.41-7.25 (6H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.34 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 2.25-2.13 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.96 (3H, d).

б) 3-[3-[[[(1R,2R)-3-Гидрокси-2-метил-1-(2-метоксифенил)пропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

50 Указанное в заголовке соединение получали из N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-диметилэтил)дифенилсилил]окси]-2-метил-1-(2-метоксифенил)пропил]-2-метил-2-пропансульфинамида (Пример 274a), используя способ, описанный в Примере 136с.

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 7.96 (1H, d), 7.85 и 7.80 (1H, s), 7.61-7.48 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.91 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.68 и 6.67 (1H, 2 $\times$ d), 5.37 (1H, q), 4.63 (1H, q), 3.90-3.80 (6H, m), 3.29-3.12 (2H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 2.16 и 2.09 (3H, 2 $\times$ s), 0.86 (3H, d).

с) N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

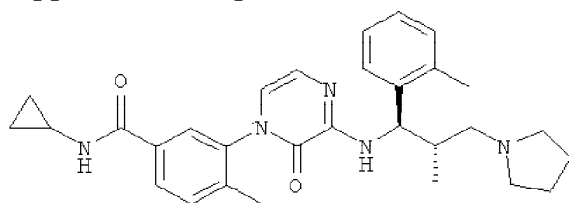
Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-(2-метоксифенил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты (Пример 274b), используя способ, описанный в Примере 136d.

MS: APCI(+ve) 463 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 8.44 и 8.38 (1H, 2 $\times$ d), 7.86 (1H, m), 7.76 и 7.69 (1 H, 2 $\times$ d), 7.56-7.45 (2H, m), 7.31 и 7.27 (1H, 2 $\times$ dd), 7.23 (1H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 6.94-6.87 (1H, m), 6.80 и 6.80 (1H, 2 $\times$ d), 6.67 и 6.66 (1H, 2 $\times$ d), 5.41-5.32 (1H, m), 4.67-4.59 (1H, m), 3.830 и 3.825 (3H, 2 $\times$ s), 3.27-3.22 (1H, m), 3.21-3.12 (1H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 2.13 и 2.05 (3H, 2 $\times$ s), 0.87 и 0.85 (3H, 2 $\times$ d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m).

Пример 275

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-1-(2-метилфенил)-2-метил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



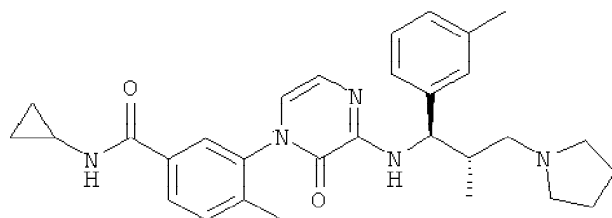
Указанное в заголовке соединение получали из N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензида (Пример 272), используя способы, описанные в Примере 138a и 138b.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 8.57 и 8.39 (1H, 2 $\times$ d), 8.45 и 8.37 (1H, 2 $\times$ d), 7.88-7.83 (1H, m), 7.74 и 7.67 (1H, 2 $\times$ d), 7.48 (1H, t), 7.41 и 7.37 (1H, 2 $\times$ d), 7.22-7.08 (3H, m), 6.77 и 6.76 (1H, 2 $\times$ d), 6.62 и 6.61 (1H, 2 $\times$ d), 5.34-5.26 (1H, m), 2.89-2.77 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.49-2.33 (6H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 2.11 и 2.02 (3H, 2 $\times$ s), 1.75-1.64 (4H, m), 0.85 и 0.84 (3H, 2 $\times$ d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.59-0.49 (2H, m).

Пример 276

N-Циклопропил-3-[3-[[[(1R,2S)-1-(3-метилфенил)-2-метил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



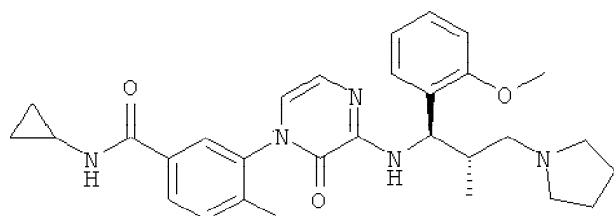
Указанное в заголовке соединение получали из N-циклопропил-3-[3-[[[(1R,2R)-3-гидрокси-1-(3-метилфенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензида (Пример 273), используя способы, описанные в Примере 138a и 138b.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 9.11 и 8.93 (1H, 2 $\times$ d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 $\times$ d), 7.89-7.83 (1H, m), 7.74 и 7.69 (1H, 2 $\times$ d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 $\times$ d), 7.22 (1H, t), 7.14-7.02 (3H, m), 6.74 и 6.73 (1H, 2 $\times$ d), 6.62 (1H, d), 5.07-4.99 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.61-2.28 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.11 и 2.05 (3H, s), 2.06-1.97 (1H, m), 1.82-1.65 (4H, m), 0.79 и 0.78 (3H, 2 $\times$ d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m).

Пример 277

N-Циклопропил-3-[3-[[1(1R,2S)-1-(2-метоксифенил)-2-метил-3-(1-пирролидинил)пропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



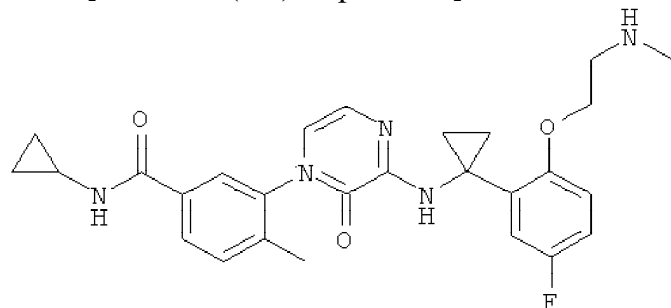
Указанное в заголовке соединение получали из N-циклопропил-3-[3-[[1(1R,2R)-3-гидрокси-1-(2-метоксифенил)-2-метилпропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида (Пример 274), используя способы, описанные в Примере 138a и 138b.

MS: APCI(+ve) 516 ($M+H^+$).

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 8.49 и 8.31 (1H, 2 $\times$ d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 $\times$ d), 7.86 (1H, dt), 7.75 и 7.69 (1H, 2 $\times$ d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 $\times$ d), 7.23 (2H, t), 7.01 (1H, d), 6.93 (1H, t), 6.77 и 6.76 (1H, 2 $\times$ d), 6.632 и 6.628 (1H, 2 $\times$ d), 5.59-5.50 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.90-2.78 (1H, m), 2.59-2.31 (6H, m), 2.11 и 2.04 (3H, 2 $\times$ s), 2.14-2.03 (1H, m), 1.79-1.61 (4H, m), 0.78 (3H, d), 0.74-0.63 (2H, m), 0.60-0.49 (2H, m).

Пример 278

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[5-фтор-2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид



а) 1-[5-фтор-2-(фенилметокси)фенил]-циклопропанамин

Этилмагния бромид (35,2 мл 3 М раствора в диэтиловом эфире) добавляли медленной струей к механически перемешиваемой смеси тетраизопрорилортотитаната (16,37 мл) и 2-(бензилокси)-5-фторбензонитрила (12 г) в диэтиловом эфире (400 мл), охлажденной до -78°C . Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Добавляли эфират трифторида бора (13,38 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили 1 М HCl (400 мл) и водные слои разделяли. Слой диэтилового эфира дополнительно экстрагировали 1 М HCl (2 $\times$ 200 мл). Объединенные водные слои охлаждали в ледяной бане и подщелачивали 1 М водным раствором NaOH. Полученный осадок фильтровали через целит, промывали слой большим количеством воды (200 мл), дихлорметаном (4 $\times$ 200 мл), затем смесью дихлорметан/MeOH (90:10. 300 мл). Объединенные фильтраты разделяли и водные

слои дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO_4) и упаривали и остаток очищали на SCX смоле (элюируя метанолом, затем 10%-ным аммиаком 880 в метаноле). Щелочные фракции упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (3,4 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.49-7.44 (2H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 6.99-6.92 (1H, m), 6.88-6.82 (2H, m), 5.13 (2H, s), 2.13 (2H, s), 1.00-0.95 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m).

б) 3-[5-Бром-3-[[1-[5-фтор-2-(фенилметокси)фенил]циклопропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

Раствор 1-[5-фтор-2-(фенилметокси)фенил]-циклопропанамина (Пример 278а, 1,7 г) в диоксане (200 мл) обрабатывали 3-(3,5-дибром-2-оксо-2H-пиразин-1-ил)-4-метилбензойной кислоты метиловым эфиром (Пример 1b, 1,99 г) и N-этилдизопропиламином (1,7 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли 2 М HCl (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×300 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. После растирания с изогексаном получали указанное в подзаголовке соединение (2,89 г).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.98-7.91 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.56-7.24 (6H, m), 7.05-6.98 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.58-3.55 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.32-1.05 (4H, m).

с) 3-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир

К 3-[5-бром-3-[[1-[5-фтор-2-(фенилметокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловому эфиру (Пример 278b, 2,8 г) в этаноле (200 мл) добавляли аммония формиат (5,0 г) и 10% Pd/C (1,0 г). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, фильтровали через целит, промывая целит теплым этанолом (100 мл), затем дихлорметаном (2000 мл). Объединенные фильтраты упаривали, разбавляли дихлорметаном (1000 мл), промывали водой, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,2 г)

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 11.12 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 6.98-6.91 (1H, m), 6.83 (2H, dd), 6.77-6.72 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.28-1.24 (2H, m), 1.18-1.07 (2H, m).

d) N-Циклопропил-3-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

Изопропилмагния хлорид (5,86 мл 2 М раствора в THF) добавляли в течение 20 мин к раствору циклопропиламина (2,066 мл) и 3-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензойной кислоты метиловому эфиру (Пример 278с, 1,2 г) в THF (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли воду и 2 М HCl и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл), сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли с получением указанного в подзаголовке соединения (1,22 г).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.58-8.48 (1H, m), 8.41-8.35 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 7.05-6.86 (2H, m), 6.83-6.72 (2H, m), 3.65-3.57 (2H, m), 2.89-2.78 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.80-1.72 (2H, m), 0.73-0.63 (2H, m), 0.58-0.49 (2H, m).

е) 3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)-5-фторфенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

N-Циклопропил-3-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид (Пример 278d 1,22 г), 1-бром-2-хлорэтан (2,4 мл) и карбонат цезия (9,15 г) перемешивали вместе в ацетонитриле (100 мл) при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растирали со смесью 1:1 изогексан: диэтиловый эфир с получением указанного в подзаголовке соединения (1,13 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.33-7.27 (2H, m), 7.08-6.95 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.29 (2H, t), 3.99 (2H, t), 2.89-2.76 (1H, m), 2.06 (3H, s), 0.71-0.60 (2H, m), 0.57-0.48 (2H, m).

f) N-Циклопропил-3-[3-[[1-[5-фтор-2-[2-(метиламино)этоксифенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)-5-фторфенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 278e, 0,25 г) и 40%-ный метиламин в воде (1 мл) перемешивали вместе при 100°C в диоксане (8 мл) в герметичной пробирке в течение 24 ч. После очистки охлажденного раствора препаративной HPLC (колонка Xbridge, подвижная фаза - ацетонитрил/0,2%-ный аммиак) получали указанное в заголовке соединения (110 мг).

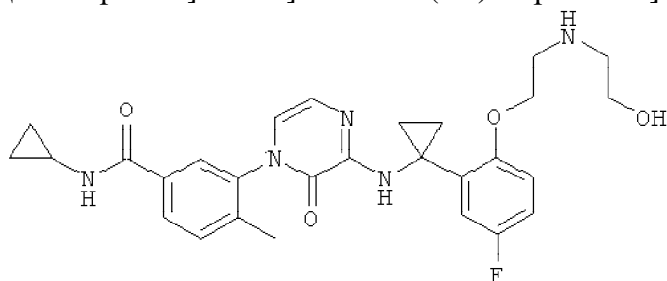
MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.06-6.91 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.90-2.79 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.25-1.06 (4H, m), 0.70-0.62 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m)

Следующие примеры 279-280 получали аналогично Примеру 278:

Пример 279

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[5-фтор-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

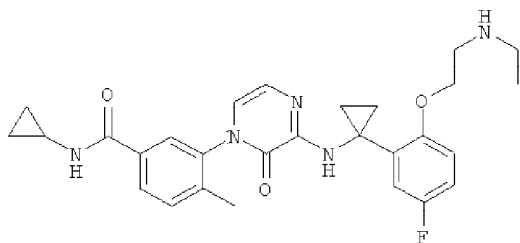


MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.05-6.93 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.45-4.40 (1H, m), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.88-2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.26-1.07 (4H, m), 0.71-0.62 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m).

Пример 280

N-Циклопропил-3-[3-[[1-[2-[2-(этиламино)этоксифенил]-5-фторфенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамид

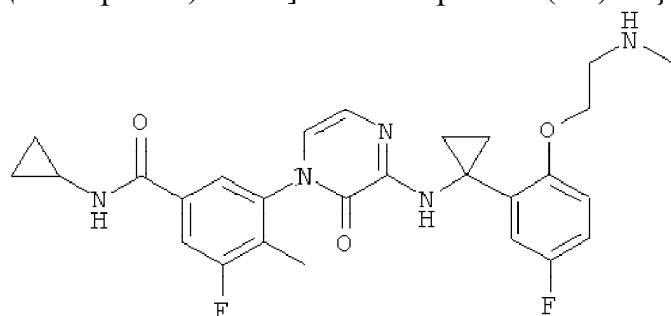


MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.05-6.93 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.88-2.79 (1H, m), 2.61 (2H, q), 2.06 (3H, s), 1.26-1.06 (4H, m), 0.99 (3H, t), 0.70-0.63 (2H, m), 0.55-0.49 (2H, m)

Пример 281

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[(1-{5-фтор-2-[2-(метиламино)этоксифенил]циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



а) Метил-3-[3-({1-[2-(бензилокси)-5-фторфенил]-циклопропил}-амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из 1-(2-(бензилокси)-5-фторфенил)циклопропанамина (Пример 278а) и метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 252g), используя способ, аналогичный описанному для Примера 268d.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.83-7.76 (2H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.41-7.28 (4H, m), 7.08-7.00 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.29-1.10 (4H, m).

б) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)-циклопропил]амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[3-({1-[2-(бензилокси)-5-фторфенил]циклопропил}амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 281а), используя способы, аналогичные описанным для примеров 259b и 259с.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.58 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.24 (1H, dd), 6.99-6.73 (4H, m), 2.90-2.77 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.31-1.13 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m).

с) 3-[3-({1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)-5-фторфенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(5-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 281b), используя способ, аналогичный описанному для Примера 259d.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.35-7.26 (2H, m), 7.10-

6.94 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.32-4.24 (2H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 2.88-2.78 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.41-1.09 (4H, m), 0.76-0.46 (4H, m).

d) N-Циклопропил-3-фтор-5-{3-[(1-{5-фтор-2-[2-(метиламино)-этоксифенил]циклопропил)амино]-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

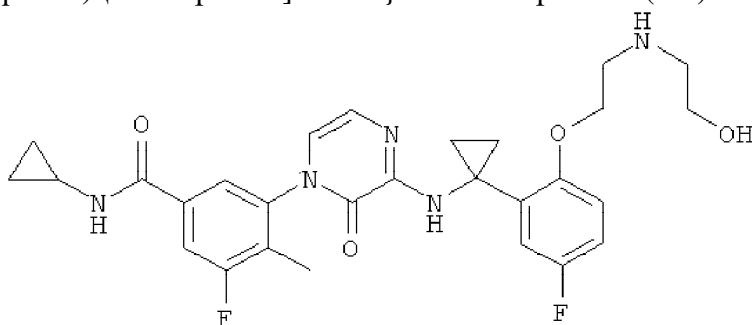
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропил]амино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 281с), используя способ, аналогичный описанному для Примера 259е.

MS: APCI(+ve) 510.2 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.47 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65-7.61 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 7.06-6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.91-2.77 (3H, m), 2.35 (3H, s), 1.97 (3H, d), 1.28-1.05 (4H, m), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.47 (2H, m).

Пример 282

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(5-фтор-2-{2-[(2-гидроксиэтил)-амино]этоксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



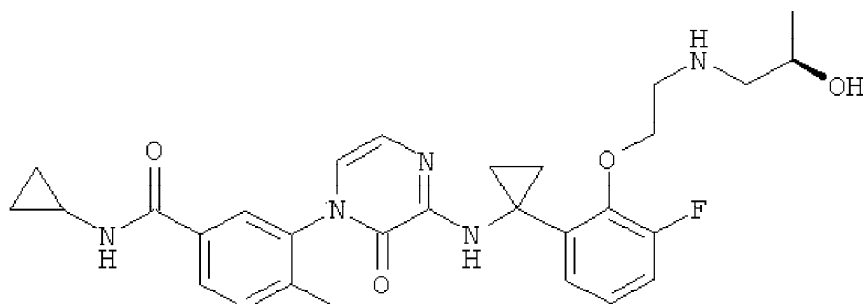
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропил]амино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 281с) и этаноламина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f.

MS: APCI(+ve) 540 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.06-6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.89-2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 1.97 (3H, d), 1.28-1.04 (4H, m), 0.72-0.61 (2H, m), 0.58-0.45 (2H, m).

Пример 283

N-Циклопропил-3-[3-1-[3-фтор-2-(2-{[(2R)-2-гидроксипропил]-амино}-этоксифенил)циклопропил]амино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



а) 2-(Бензилокси)-3-фторбензонитрил

Бензиловый спирт (5,51 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (2,128 г 60%-ной дисперсии в

минеральном масле) и 2,3-дифторбензонитрила (7,4 г) в THF (100 мл) с внешним охлаждением на ледяной бане, поддерживая температуру приблизительно 25°C. После окончания добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×120 мл), объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и упаривали. Остаточное масло очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 20%-ным эфиром в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла (9,70 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.54-7.44 (2H, m), 7.40-7.26 (5H, m), 7.10-7.01 (1H, m), 5.33 (2H, s)
 б) 1-[2-(Бензилокси)-3-фторфенил]циклопропанамин

Раствор этилмагния бромид, 3 М в диэтиловом эфире (28,2 мл) добавляли медленной струей к механически перемешиваемой смеси тетраизопропилортотитаната (13,09 мл) и 2-(бензилокси)-3-фторбензонитрила (Пример 283а, 9,6 г) в диэтиловом эфире (400 мл), охлажденной до -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч 30 мин. Ледяную баню размещали вокруг реакционной смеси и медленной струей (осторожно экзотермия) добавляли трифторида бора эфират (10,71 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали (ледяная баня) и гасили 1 М водной HCl (400 мл добавляли по частям). Водный слой отделяли и слой диэтилового эфира дополнительно экстрагировали 1 М HCl (2×200 мл) (этилацетат добавляли к диэтиловому эфиру, чтобы способствовать растворению). Водный слой охлаждали в ледяной бане и подщелачивали при перемешивании 10 М водным раствором NaOH. Полученный осадок фильтровали через целит, промывая слой водой (200 мл), затем DCM (4×200 мл), затем DCM/MeOH (90:10, 300 мл). Объединенные фильтраты разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и упаривали, остаток очищали на SCX смоле (50 г), элюируя DCM, метанолом (отбрасывали) и приливая 20%-ный аммиак в метаноле, с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла (2,54 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.54-7.50 (1H, m), 7.43-7.31 (2H, m), 7.06-6.89 (5H, m), 5.22 (2H, s), 0.96-0.93 (2H, m), 0.84-0.80 (2H, m).

с) Метил-3-[3-({ 1-[2-(бензилокси)-3-фторфенил]циклопропил }-амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат

Получали, используя способ, аналогичный Примеру 252h из 1-(2-(бензилокси)-3-фторфенил)циклопропанамина (Пример 283b) и метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензоата (Пример 252g).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.94 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58-7.51 (3H, m), 7.44-7.32 (5H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 7.11-7.03 (1H, m), 5.19 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.26-1.14 (4H, m)

д) Метил-3-[3-{{ 1-(3-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил }амино }-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат

Получали, используя способ, аналогичный Примеру 252j из метил-3-[3-({ 1-[2-(бензилокси)-3-фторфенил]циклопропил }амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоата (Пример 283с).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.63 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.09-7.02 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.79-6.74 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.13 (3H,

s), 1.32-1.26 (2H, m), 1.12-1.09 (2H, m)

е) N-Циклопропил-3-[3-{[1-(3-фтор-2-гидроксифенил)-циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[3-{[1-(3-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоата (Пример 283d), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252i.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.75 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.10-7.03 (1H, m), 6.92 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.80-6.74 (1H, m), 2.88-2.79 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.32-1.09 (4H, m), 0.72-0.65 (2H, m), 0.58-0.50 (2H, m)

ф) 3-[3-{[1-[2-(2-Хлорэтокси)-3-фторфенил]циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из N-циклопропил-3-[3-{[1-(3-фтор-2-гидроксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 283e), используя способ, аналогичный описанному для Примера 259d.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.41-8.36 (1H, m), 7.88-7.82 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.51-7.38 (2H, m), 7.24-6.99 (2H, m), 6.87-6.82 (1H, m), 6.74-6.70 (1H, m), 4.40-4.32 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 2.89-2.78 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.29-1.16 (4H, m), 0.71-0.63 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m)

г) N-Циклопропил-3-[3-{[1-[3-фтор-2-(2-{[(2R)-2-гидроксипропил]-амино}этокси)фенил]циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

3-[3-{[1-[2-(2-Хлорэтокси)-3-фторфенил]циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 283f) (0,3 г) и 2-аминоэтанол (0,147 г) перемешивали вместе при 100°C в диоксане (8 мл) в герметично закрытой пробирке в течение 24 ч. После очистки посредством препаративной HPLC (колонка Xterra, элюент 0,2%-ный аммиак/MeCM) получали указанное в заголовке соединение (0,094 г).

MS: APCI(+ve) 536 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.38 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.49-7.35 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.07-6.94 (1H, m), 6.89-6.83 (1H, m), 6.73-6.67 (1H, m), 4.49-4.42 (1H, m), 4.19-4.03 (2H, m), 3.80-3.66 (1H, m), 3.33 (2H, s), 2.95 (2H, s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.32-1.08 (2H, m), 1.07-0.99 (2H, m), 0.89-0.78 (2H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.58-0.48 (2H, m).

Следующие Примеры 284-287 (см. табл.12 в конце описания) получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 283:

Пример 284

3-[3-{[1-[2-(2-Аминоэтокси)-3-фторфенил]циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Пример 285

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(3-фтор-2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этокси}фенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 286

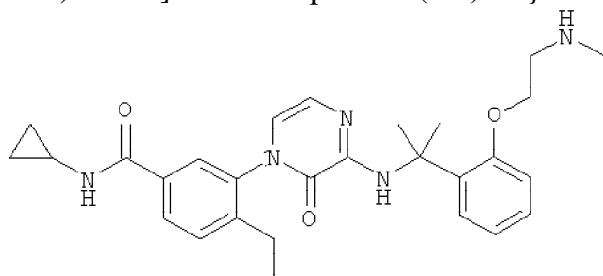
N-Циклопропил-3-[3-{[1-{2-[2-(этиламино)этокси]-3-фторфенил}-циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 287

N-Циклопропил-3-[3-{[1-{3-фтор-2-[2-(метиламино)этокси]-фенил}-циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 288

N-Циклопропил-4-этил-3-{3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил}этил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид



а) Метил-3-[(цианометил)амино]-4-этилбензоат

К перемешиваемому раствору метил-3-амино-4-этилбензоата (6,10 г) в THF (56,7 мл) при комнатной температуре добавляли основание Хунига (11,89 мл), затем бромацетонитрил (4,74 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 7.35 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 5.97 (t, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.32 (d, 3H), 1.15 (t, 3H)

б) Метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-этилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[(цианометил)амино]-4-этилбензоата (Пример 288a), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252g.

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.11 (t, 3H) Другие резонансы скрыты под пиком растворителя (2.4 м.д.)

в) Метил-3-[3-({1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-этилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-этилбензоата (Пример 288b) и α,α -диметил-2-(фенилметокси)-бензолметанамина (Пример 198d), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252h.

MS: APCI(+ve) 576 (M+H) $^+$

д) 3-[3-({1-[2-(Бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[3-({1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-этилбензоата (Пример 288c), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252i.

MS: APCI(+ve) 601 (M+H) $^+$

^1H ЯМР δ (DMSO- d_6) 8.42 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45-7.21 (m, 9H), 7.10 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 1.84 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)

е) N-Циклопропил-4-этил-3-[3-({1-[2-(гидроксифенил)-1-метилэтил]-амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил)бензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамида (Пример 288d), используя способ, аналогичный описанному для

Примера 252j.

MS: APCI(+ve) 433 (M+H)⁺

f) 3-[3-({1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из N-циклопропил-4-этил-3-[3-({1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 288e), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252k.

MS: APCI(+ve) 495 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)

g) N-Циклопропил-4-этил-3-{3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил}этил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамида (Пример 288f), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252l.

MS: APCI(+ve) 490,4 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.67-6.62 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.55-0.53 (m, 2H).

Следующие Примеры 289-292 (см. табл.13 в конце описания) получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 288, из 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамида (Пример 288f) и подходящего амина.

Пример 289

N-Циклопропил-4-этил-3-[3-({1-[2-(2-{[(2S)-2-гидроксипропил]амино}-этокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Пример 290

N-Циклопропил-4-этил-3-{3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамид

Пример 291

N-Циклопропил-4-этил-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этокси)фенил]-1-метилэтил}амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Пример 292

3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-этилбензамид

Следующие Примеры 293-298 (см. табл.14 в конце описания) получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 230, используя 3-(3-(1-(2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропиламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 167e) и подходящий амин.

Пример 293

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-{[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]-амино}-этокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 294

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-{[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]-амино}-этокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 295

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{2-[(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-амино]этокси}фенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Пример 296

N-Циклопропил-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-7(8H)-ил)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-4-метилбензамид

Пример 297

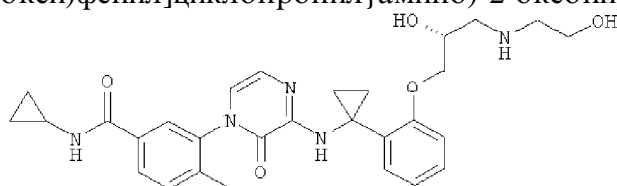
N-Циклопропил-4-метил-3-{3-[(1-{2-[2-(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид

Пример 298

N-Циклопропил-4-метил-3-{2-оксо-3-[(1-{2-[2-(пропиламино)этокси]-фенил}циклопропил)амино]пиразин-1(2H)-ил}бензамид

Пример 299

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)-амино]пропил}окси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



а) N-Циклопропил-4-метил-3-{3-[(1-{2-[(2R)-оксиран-2-илметокси]-фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид

Калия карбонат (216 мг) и цезия фторид (36.5 мг) добавляли к N-циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамиду (Пример 167d, 500 мг) в DMF (9 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли (R)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (311 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток. Реакционную смесь использовали без выделения/очистки.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺

б) N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)-амино]пропил}окси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

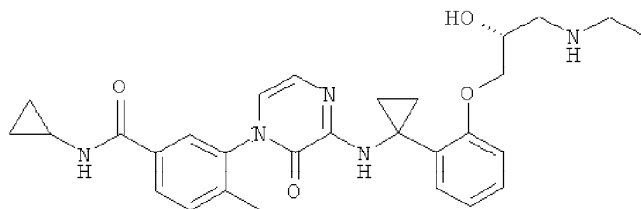
Этанолламин (1 мл) добавляли к N-циклопропил-4-метил-3-{3-[(1-{2-[(2R)-оксиран-2-илметокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамиду (Пример 299а, 7,81 г) в DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и DCM. Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. После очистки препаративной HPLC (колонка Xbridge, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке), удаления растворителя и растирания с диэтиловым эфиром получали указанный в заголовке продукт (0,102 г).

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.82-7.76 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.28-1.07 (m, 4H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 534 (M+H)⁺

Пример 300

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-окси}фенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



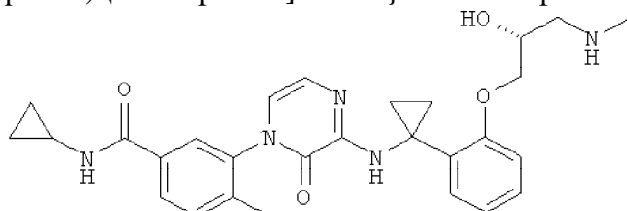
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b из (R)-N-циклопропил-4-метил-3-(3-(1-(2-(оксиран-2-илметокси)фенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)бензамида (Пример 299a) и этиламина.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.14-1.04 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).

Пример 301

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-окси} фенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



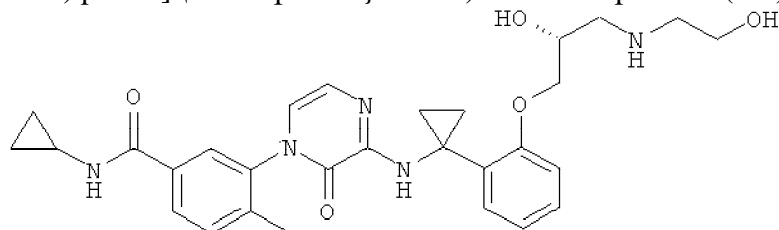
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b из (R)-N-циклопропил-4-метил-3-(3-(1-(2-(оксиран-2-илметокси)фенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)бензамида (Пример 299a) и метиламина.

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.81-7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.28-1.13 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.61-0.54 (m, 2H).

Пример 302

N-Циклопропил-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)-амино]пропил} окси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



а) N-Циклопропил-4-метил-3-{3-[(1-{2-[(2S)-оксиран-2-илметокси]-фенил} циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299a из N-циклопропил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамида (Пример 167d) и (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфоната.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺

б) N-Циклопропил-3-[3-({ 1-[2-({ (2S)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]пропил } окси)фенил]циклопропил }амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

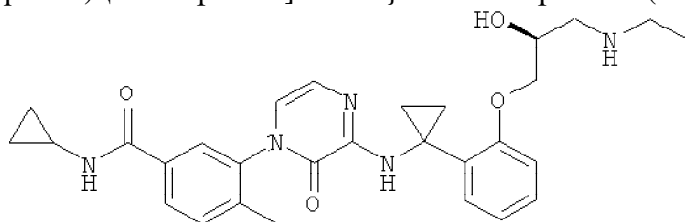
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b, из N-циклопропил-4-метил-3-{3-[(1-{2-[(2S)-оксиран-2-илметокси]фенил}циклопропил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-4-метилбензамида (Пример 302a).

MS: APCI(+ve) 534 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.27-1.07 (m, 4H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H).

Пример 303

N-циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-окси} фенил)циклопропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



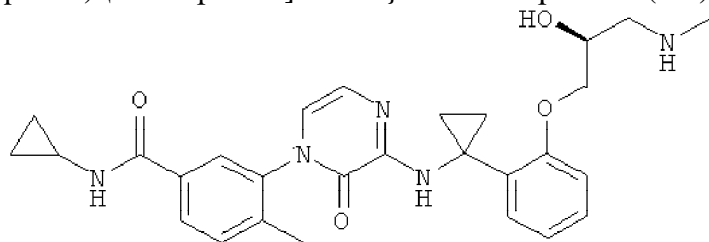
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b, из N-циклопропил-3-[3-({ 1-[2-({ (2S)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]пропил } окси)фенил]циклопропил }амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 302a).

MS: APCI (+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.08 (td, 3H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H).

Пример 304

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-окси} фенил)циклопропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b из N-циклопропил-3-[3-({ 1-[2-({ (2S)-2-гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]пропил } окси)фенил]циклопропил }амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 302a).

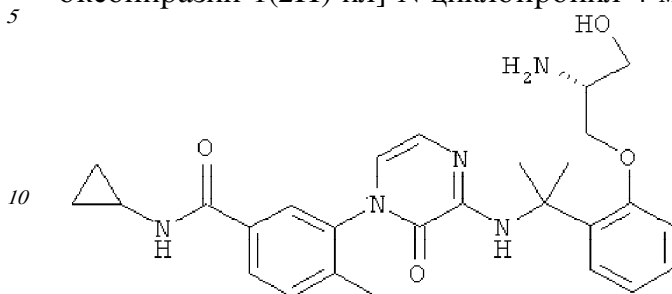
MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.79-0.71

(m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H).

Пример 305

3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-Амино-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид



а) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-{[1-метил-1-(2-{[(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Раствор N-циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-4-метилбензамида (Пример 134, 0,5 г) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,495 г) и (S)-(2-оксооксазолидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонатом (0,324 г) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (0,6 г).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺

б) 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-Амино-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

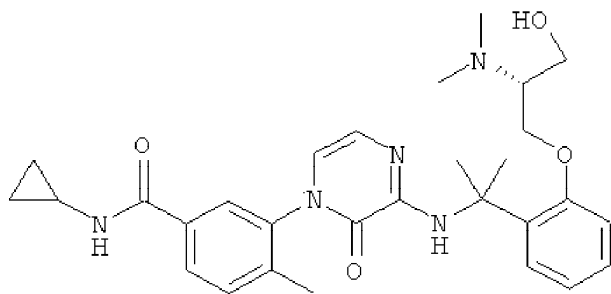
Раствор N-циклопропил-4-метил-3-[3-{[1-метил-1-(2-{[(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 305а) (0,6 г) в воде (10 мл) и MeOH (10 мл) обрабатывали гидроксидом калия (0,130 г) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. После очистки препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке) получали указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,105 г).

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.49 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 3H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.74-1.52 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H).

Пример 306

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(диметиламино)-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



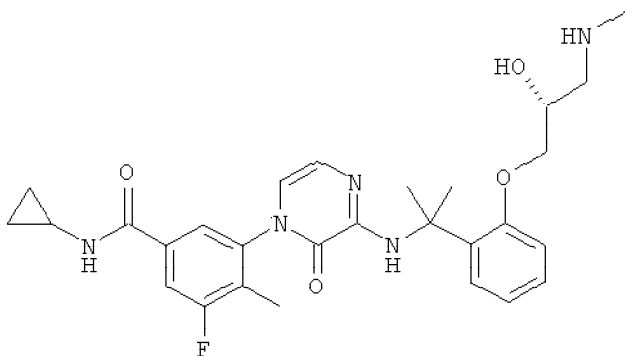
Раствор 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамида (Пример 305, 0,25 г) в дихлорэтане (10 мл) обрабатывали 37%-ным водным формальдегидом (0,021 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,323 г). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (125 мл) и экстрагировали DCM (250 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. После очистки препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (0,069 г).

MS: APCI(+ve) 520 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H).

Пример 307

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)-пропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



а) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2R)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамид

Получали из N-циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксо-1(2H)-пиазинил]-4-метилбензамида (Пример 252j) и (R)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфоната, используя способ, аналогичный описанному в Примере 299a.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺

б) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 299b, из N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2R)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]

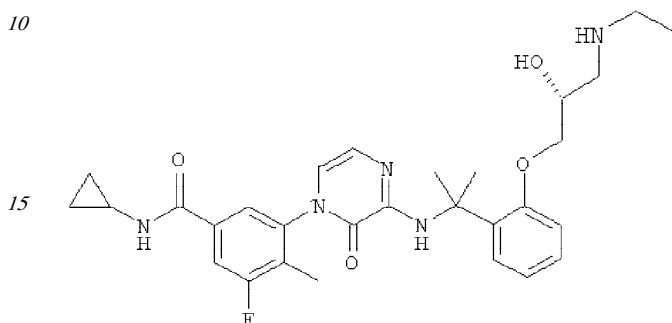
бензамида (Пример 307а).

MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.64 (m, 4H).

Пример 308

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензамид



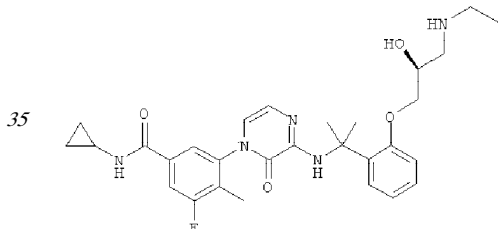
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 300, из N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2R)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 307а).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97-6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (m, 4H)

Пример 309

N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензамид



а) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2S)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный Примеру 299а, из N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пирозинил]-4-метилбензамида (Пример 252j) и (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфоната.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺

б) N-Циклопропил-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензамид

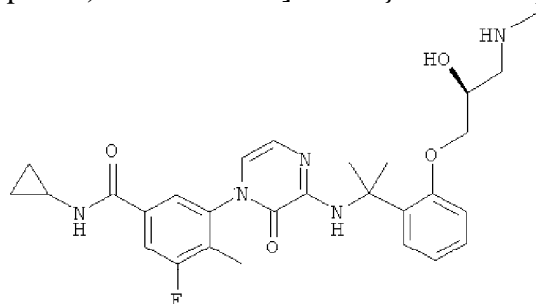
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 300, из N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2S)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 309а).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.68 (q, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.70 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

Пример 310

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)-пропил]окси}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



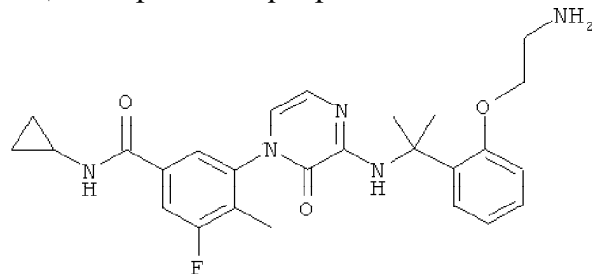
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 300, из N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-({1-метил-1-[2-(2S)-(оксиран-2-илметокси)фенил]этил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 309a).

MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.70 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).

Пример 311

3-[3-({1-1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид



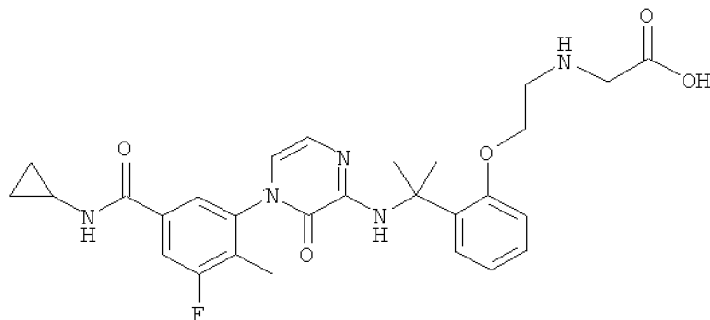
Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 259e, из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 252k).

MS: APCI(+ve) 480.2 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.61-8.44 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.73-6.61 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.62-0.50 (m, 2H).

Пример 312

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил]-3-оксо-3,4-дигидропирозин-2-ил}амино)-1-метилэтил]фенокси}этил)глицин



Раствор 3-(3-(2-(2-(2-аминоэтоксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 311, 0,17 г), растворенного в THF (10 мл), обрабатывали триэтиламино (0,049 мл) и метилбромацетатом (0,034 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавляли 2 М водным NaOH (2 мл) и метанолом (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, подкисляли уксусной кислотой и экстрагировали этилацетатом (50 мл).

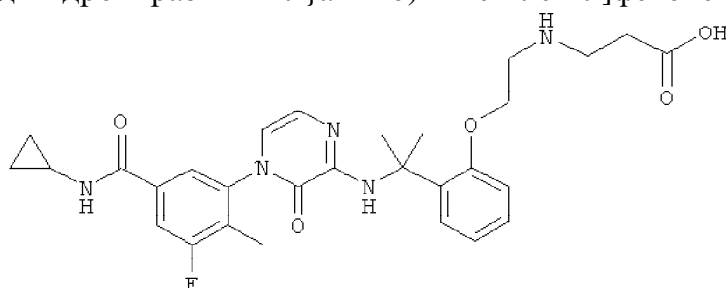
Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. После очистки посредством препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini, используя 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве элюента) получали указанное в заголовке соединение (0,03 г).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.61-8.50 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 0.71-0.57 (m, 4H)

Пример 313

N-(2-{2-[1-({4-[5-(Циклопропилкарбамоил)-3-фтор-2-метилфенил]-3-оксо-3,4-дигидропирозин-2-ил}амино)-1-метилэтил]феноксифенил}-этил)-β-аланин



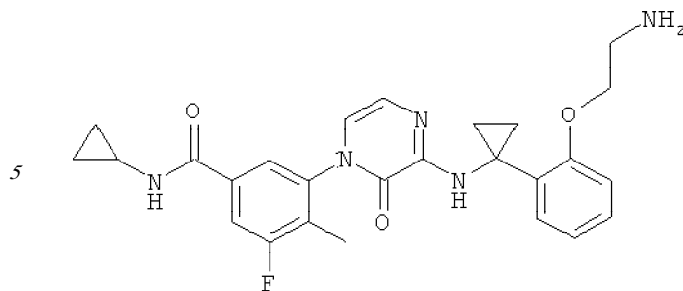
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(3-(2-(2-(2-аминоэтоксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 311) и метилбромпропаноата, используя способ, аналогичный описанному для Примера 312.

MS: APCI(+ve) 552,4 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.73-8.59 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25-7.12 (m, 1H), 7.06-6.86 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 3H), 2.18 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74-0.61 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H)

Пример 314

3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтоксифенил)циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид.



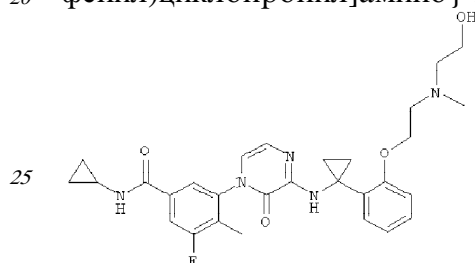
10 Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2N)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 259d), используя способ, аналогичный Примеру 259е.

MS: APCI(+ve) 478,2 (M+H)⁺

15 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.98-6.80 (4H, m), 6.76-6.72 (1H, m), 3.97 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89-2.75 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.27-0.98 (4H, m), 0.72-0.64 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m)

Пример 315

20 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)-амино]этоксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



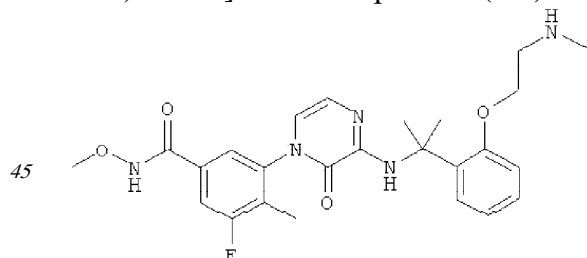
30 Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтоксифенил)циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 259d), используя способ, аналогичный Примеру 259е.

MS: APCI(+ve) 536,2 (M+H)⁺

35 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.45 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.35-4.26 (1H, m), 4.08 (2H, t), 3.55-3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.21-1.02 (4H, m), 0.74-0.62 (2H, m), 0.57-0.48 (2H, m)

Пример 316

40 3-Фтор-N-метокси-4-метил-5-{3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамид



50 а) Метил-3-фтор-5-[3-{[1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из метилового эфира 3-[5-бром-3-[[1-метил-1-[2-(фенилметокси)фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (Пример 252h), используя способ из Примера 252j.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.80-6.66 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)

б) Метил-3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-фтор-5-[3-({1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензоата (Пример 316а), используя способ из Примера 252k.

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺

с) 3-[3-({1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензойная кислота

Лития гидроксид моногидрат (0,177 г) в воде (5.00 мл) добавляли к метил-3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоату (Пример 316b, 1,17 г) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и раствор подкисляли 2 М HCl. Его экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (1 г).

MS: APCI(+ve) 460 (M+H)⁺

д) 3-[3-({1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-N-метокси-4-метилбензамид

К 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензойной кислоте (Пример 316с, 0,13 г) в DMF (3 мл) добавляли О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ) (0,182 г) и N,N-диизопропилэтиламин (0,148 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли О-метилгидроксиламина гидрохлорид (0,047 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,13 г).

MS: APCI(+ve) 489 (M+H)⁺

е) 3-фтор-N-метокси-4-метил-5-{3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид

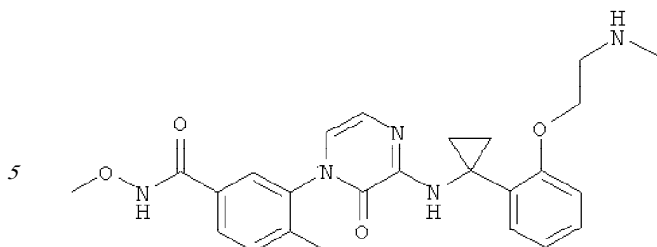
Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-N-метокси-4-метилбензамида (Пример 316d), используя способ, аналогичный описанному для Примера 167f, но используя в качестве растворителя диоксан и время взаимодействия 5 мин.

MS: APCI(+ve) 484,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.60 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 6H).

Пример 317

N-Метокси-4-метил-3-{3-[(1-{2-[2-(метиламино)этоксифенил]}циклопропил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}бензамид



а) Метил-3-[3-((1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-4-метилбензоат

10 Раствор метил-3-(3-(1-(2-гидроксифенил)циклопропиламино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил)-4-метилбензоата (Пример 167с) (0,45 г), растворенный в ацетонитриле (8 мл), обрабатывали карбонатом калия (1,589 г) и 1-бром-2-хлорэтаном (0,953 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 83°C в течение 10 ч.

15 Реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали DCM. Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде пены (0,520 г).

MS: APCI(+ve) 454 (M+H)⁺

20 б) 3-[3-((1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-4-метилбензойная кислота

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[3-((1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-4-метилбензоата (Пример 317а), используя способ, аналогичный описанному в Примере 316с.

25 MS: APCI(+ve) 440 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, 4H).

30 в) 3-[3-((1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-N-метокси-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из 3-[3-((1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-4-метилбензойной кислоты (Пример 317б), используя способ, аналогичный описанному для

35 Примера 316d.

MS: APCI(+ve) 469 (M+H)⁺

д) N-Метокси-4-метил-3-{3-[(1-{2-[2-(метиламино)этокси]фенил}-циклопропил)амино]-2-оксопирозин-1(2Н)-ил}бензамид

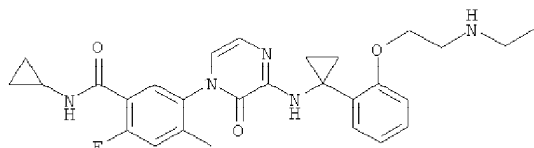
40 Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-((1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил)амино)-2-оксопирозин-1(2Н)-ил]-4-метилбензойной кислоты (Пример 317с), используя способ, аналогичный описанному для Примера 316е.

MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺

45 ¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.76 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85-6.85 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (d, 2H), 1.07 (s, 2H).

Пример 318

50 N-циклопропил-5-{3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-циклопропил)-амино]-2-оксопирозин-1(2Н)-ил}-2-фтор-4-метилбензамид



а) 5-Бром-4-фтор-2-метиланилин

Смесь железного порошка (4,30 г) и хлорида аммония (1,143 г) в воде (23 мл) нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 30 минут. К этой горячей смеси медленно добавляли 1-бром-2-фтор-4-метил-5-нитробензол (5,00 г) и затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический раствор промывали водой (3×100 мл) и рассолом (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения (3,59 г) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 6.86-6.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)

б) 2-(5-Бром-4-фтор-2-метилфениламино)ацетонитрил

К 5-бром-4-фтор-2-метиланилину (Пример 318а, 3,59 г) в THF (50 мл) при комнатной температуре добавляли основание Хунига (6,15 мл), затем бромацетонитрил (2,451 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли 2 н. HCl и DCM. Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (6,61 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 6.92 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

с) [(5-Бром-4-фтор-2-метилфенил)амино]ацетонитрил

К раствору 2-(5-бром-4-фтор-2-метилфениламино)ацетонитрила (Пример 318б, 4,00 г), растворенного в этилацетате (12 мл), добавляли основание Хунига (14,37 мл), метанол (4 мл) и PdCl₂ (dppf) (0,351 г). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере окиси углерода (5 бар (5×10⁵ Па)). Охлажденную реакционную смесь упаривали досуха и остаток пропускали через слой диоксида кремния, элюируя смесью 1:1 этилацетат: изогексан. Фильтрат упаривали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (4,71 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

д) Метил-5-(3,5-дибром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-2-фтор-4-метилбензоат

К перемешиваемому раствору оксалилбромида (5,97 мл) в DCM (88 мл) при (ГС в атмосфере азота добавляли по каплям раствор [(5-бром-4-фтор-2-метилфенил)амино]ацетонитрила (Пример 318с, 4,71 г) в DCM (88 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли DMF (0.328 мл). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (100 мл) в течение 15 мин (осторожно), затем органический слой (+2 дополнительных DCM экстракта) разделяли, сушили (MgSO₄) и затем выливали на слой диоксида кремния и элюировали DCM. Растворители удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (4,96 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

е) Метил-5-[3-({1-[2-(бензилокси)фенил]циклопропил}амино)-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-2-фтор-4-метилбензоат

Раствор 1-(2-(бензилокси)фенил)циклопропанамина (1,026 г) в диоксане (10 мл) обрабатывали метил-5-(3,5-дибром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-2-фтор-4-метилбензоатом (Пример 318d, 1,500 г) и основанием Хунига (0,936 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли 2 М HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (2,310 г) в виде пены.

MS: APCI(+ve) 580. 582 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.87-7.49 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30-1.05 (m, 4H).

f) Метил-2-фтор-5-[3-{[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензоат

К метил-5-[3-({1-[2-(бензилокси)фенил]циклопропил}амино)-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-2-фтор-4-метилбензоату (Пример 318e, 2,310 г) в этаноле (30 мл) добавляли формиат аммония (3,53 г) и Pd/C (0,042 г). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3 ч. Добавляли основание Хунига (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Дополнительно добавляли катализатор, формиат аммония и основание Хунига и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем фильтровали теплой через стекловолоконный фильтр, промывали 500 мл этанола, затем 500 мл DCM, затем 500 мл 10%-ной смеси метанол/DCM. DCM и MeOH/DCM фильтраты объединяли, упаривали и полученный остаток разделяли между DCM и водой. Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (1,063 г).

MS: APCI (+ve) 410 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 11.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.86 (td, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37-1.23 (m, 4H)

g) N-Циклопропил-2-фтор-5-[3-{[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Изопропилмагния хлорид (5.19 мл 2.0 М раствор в THF) добавляли в течение 20 мин к раствору циклопропиламина (1,830 мл) и метил-2-фтор-5-[3-{[1-(2-гидроксифенил)циклопропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензоата (Пример 318f, 1,063 г) в THF (20 мл), перемешиваемым при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли воду и 2 М HCl и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и экстрагировали DCM. Органические вещества объединяли, сушили (MgSO₄) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (1,189 г).

MS: APCI(+ve) 435 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 11.35 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 1.41-1.23 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H).

h) 5-[3-({1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-2-фтор-4-метилбензамид

К раствору N-циклопропил-2-фтор-5-[3-{{1-(2-гидроксифенил)-циклопропил}амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 318 г, 1,189 г) в ацетонитриле (30 мл) добавляли карбонат калия (3,78 г), затем 1-бром-2-хлорэтан (4,54 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 32 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и остаток дополнительно промывали ацетонитрилом. Фильтрат собирали и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (1,368 г).

MS: APCI(+ve) 497/498 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.80 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.56-0.50 (m, 2H).

i) N-Циклопропил-5-{3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-циклопропил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-2-фтор-4-метилбензамид

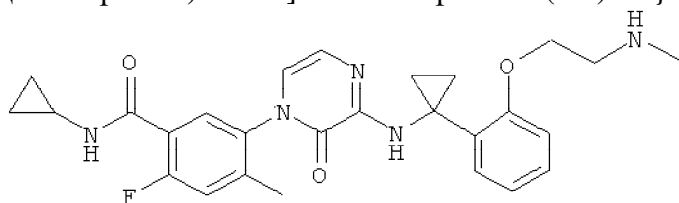
Раствор этиламина (2,012 мл 2 М в THF) и 5-[3-({1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-2-фтор-4-метилбензамида (Пример 318h, 100 мг) в диоксане (3 мл) нагревали в течение 24 ч при 100°C в герметично закрытой пробирке. Дополнительно добавляли этиламин (2,012 мл 2 М раствор в THF) и реакцию смесь нагревали в течение еще 24 ч. После очистки препаративной HPLC (колонка Xbridge, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (10 мг).

MS: APCI(+ve) 506.2 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.52-7.28 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 4H), 1.08-0.94 (m, 4H), 0.91-0.79 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.56-0.45 (m, 2H).

Пример 319

N-Циклопропил-2-фтор-4-метил-5-{3-[(1-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил}циклопропил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамид



К раствору 5-[3-({1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-2-фтор-4-метилбензамида (Пример 318h, 100 мг) и метиламина, 40%-ный по массе раствор в воде (0.1 мл) в диоксане (1 мл) добавляли йодид калия (33,4 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч.

После очистки препаративной HPLC (Phenomenex Gemini, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке, затем на колонке Xbridge, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ном (об./об.) водном аммиаке), получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (17 мг).

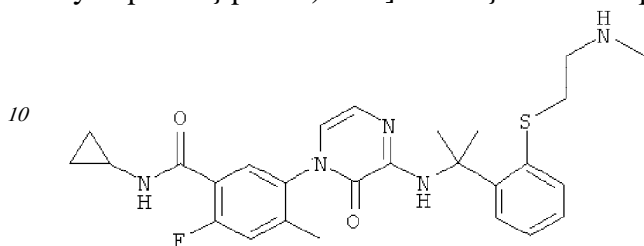
¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.95

(d, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.24-1.00 (m, 4H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 492.2 (M+H)⁺

Пример 320

5 N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[1-метил-1-(2-{[2-(метиламино)-этил]сульфанил}фенил)этил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамид



15 а) 2-(Бензилокси)этанттиол

Карбонат калия (11,20 г) добавляли к S-2-(бензилокси)этил-этанттиоату (8,52 г) в смеси метанол (170 мл)/вода (85 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали водным хлоридом аммония, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (6,64 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.33-7.24 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.59 (t, 1H)

б) 2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}бензонитрил

25 Раствор 2-нитробензонитрила (5,85 г) в DMF (20 мл) обрабатывали 2-(бензилокси)этанттиолом (Пример 320а, 6,64 г) и добавляли по каплям в атмосфере азота раствор калия гидроксида (3,76 г) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 50%-ным диэтиловым эфиром в изогексане) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (7,08 г).

35 ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32-7,23 (m, 6H), 4.54-4.53 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.24 (t, 2H)

в) 2-(2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}фенил)пропан-2-амин

40 Суспензию церия(III) хлорида (9,15 г) растворяли в THF (40 мл), перемешивали при 50°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Полученную суспензию охлаждали и добавляли 2-{[2-(бензилокси)этил]сульфанил}бензонитрил (Пример 320б, 5 г). Смесь охлаждали до

-10°C, затем добавляли метиллитий (1,5 М раствор в виде комплекса с лития бромидом, 30,9 мл). Смесь поддерживали при -10°C в течение 30 мин, затем гасили аммиаком 880 (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем твердое вещество отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли 2 М водной HCl, экстрагировали диэтиловым эфиром (отбрасывали). Водные слой подщелачивали аммиаком 880, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла (3,20 г).

50 ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.47-7.43 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 4.52 (s, 2H),

3.69 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.63 (s, 6H)

d) Метил-3-[3-{[1-(2-{[2-(бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]амино}-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный Примеру 252h, из метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 252g) и 2-(2-{[2-(бензилокси)этил]сульфанил}фенил)пропан-2-амин (Пример 320c).

MS: APCI(-ve) 639 (M-H)⁻.

e) 3-[3-{[1-(2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]-амино}-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-[3-{[1-(2-{[2-(бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]амино}-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 320d), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252i. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром и твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в подзаголовке продукта (2,22 г). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем очищали (SiO₂ хроматография, элюируя элюентом от 100% диэтилового эфира до 100%

этилацетата). Продукт, содержащий фракции, объединяли и концентрировали в вакууме с получением дополнительного указанного в подзаголовке соединения (1,7 г) в виде твердого вещества.

MS: APCI(+ve) 665 (M+H)⁺

f) 3-[3-{[1-(2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]-амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

К 3-[3-{[1-(2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]амино}-5-бром-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамиду

(Пример 320e, 1,7 г) в этаноле (35 мл) добавляли формиат аммония (2,255 г) и Pd/C (0,544 г) и полученный раствор нагревали при 75°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли пасту 10% Pd/C 490 типа (0,272 г), суспендированную в этаноле (5 мл), и реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем фильтрат концентрировали в вакууме, затем экстрагировали DCM. Органический раствор сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (1,290 г).

MS: APCI(+ve) 587 (M+H)⁺.

g) N-Циклопропил-3-фтор-5-{3-[(1-{2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-4-метилбензамид

3-[3-{[1-(2-{[2-(Бензилокси)этил]сульфанил}фенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид (Пример 320f, 1,2 г) перемешивали в DCM (120 мл) и охлаждали до 0°C. Трибромид бора (0,387 мл 1 М раствора в DCM) добавляли по каплям при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Через 1 ч дополнительно добавляли 4 экв. раствора трибромида бора и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя от 100%-ного диэтилового эфира до 100% этилацетата) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого

вещества (0,6 г).

MS: APCI(+ve) 497 (M+H)⁺

h) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[1-метил-1-(2-{[2-(метиламино)этил]сульфанил}фенил)этил]амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамид

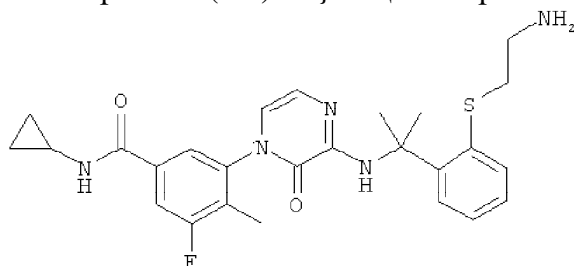
5 N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{(1-{2-[2-(2-гидроксиэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-4-метилбензамид (Пример 320g, 0,15 г) перемешивали в DCM (20 мл) и охлаждали до -40°C, затем добавляли триэтиламин (0,046 мл) и метансульфонилхлорид (0,024 мл). Реакционную смесь
10 нагревали до комнатной температуры и добавляли метиламин (40% в воде) и этанол (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 18 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали на SCX смоле, элюируя метанолом (отбрасывали) и промывая 20%-ным аммиаком в метаноле. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini,
15 элюент: 95-5% градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле). Фракции, содержащие требуемое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3 мг).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.63 (d, 4H)

MS: APCI (+ve) 510 (M+H)⁺.

Пример 321

25 3-{3-[(1-{2-[(2-Аминоэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид.



35 а) 3-{3-[(1-{2-[(2-хлорэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)-амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Раствор N-циклопропил-3-фтор-5-[3-{(1-{2-[2-(2-гидроксиэтил)сульфанил]-фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-4-метилбензамида (Пример 320g, 0,15 г),
40 растворенный в ацетонитриле (2 мл), обрабатывали триэтиламино (0,048 мл) и триэтиламина гидрохлоридом (4,16 мг) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C, затем добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (0,055 г) в течение 5 мин. Затем добавляли лития хлорид (0,064 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200
45 мл) и экстрагировали DCM (200 мл). Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,14 г).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H)⁺.

б) 3-{3-[(1-{2-[(2-Аминоэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)-амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

50 Указанное в заголовке соединение получали из 3-{3-[(1-{2-[(2-хлорэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 320а), используя способ, аналогичный описанному для

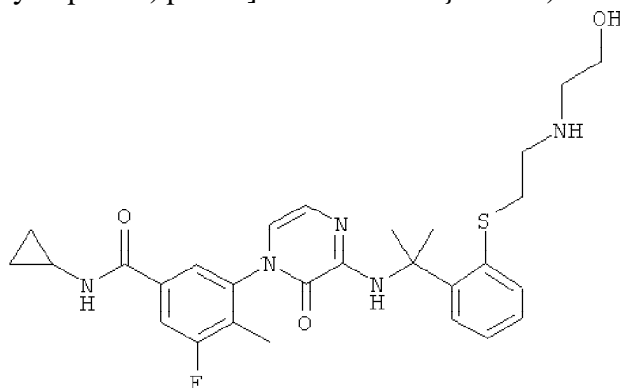
Примера 252l.

MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.54 (s, 1H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)

Пример 322

N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-[2-({2-[2-(2-гидроксиэтил)амино]этил}-сульфанил)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид



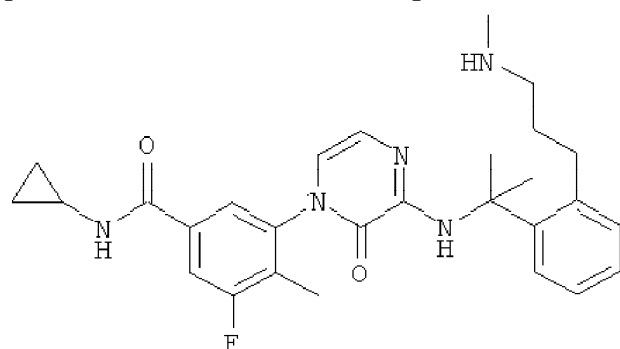
Указанное в заголовке соединение получали из этаноламина и 3-{3-[(1-{2-[(2-хлорэтил)сульфанил]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 321a), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252l. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка X-Bridge, элюируя 95-5% градиентом водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

MS: APCI(+ve) 540 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 4.42 (t, 1H), 3.39 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.85 (dq, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.55 (d, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)

Пример 323

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-{3-[(1-метил-1-{2-[3-(метиламино)-пропил]фенил}этил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамид



а) (Z)-3-(2-Цианофенил)акриловая кислота

Раствор 1-нитрозофталин-2-ол (5 г) растворяли в THF (30 мл), обрабатывали пара-толуолсульфонилхлорид (6,61 г) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывали раствором натрия гидроксида (4,04 г) в воде (30 мл) по каплям в течение 30 мин, поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и

экстрагировали диэтиловым эфиром (200 мл) (отбрасывали), водный слой подкисляли 2 М HCl, экстрагировали этилацетатом (200 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 50%-ным диэтиловым эфиром в изогексане с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (4,75 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 12.87 (s, 1H), 7.90-7.47 (m, 4H), 7.19 (d, J=79.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J=79.0 Hz, 1H).

b) 3-(2-Цианофенил)пропановая кислота

Суспензию (Z)-3-(2-цианофенил)акриловой кислоты (Пример 323а, 4,75 г) в этаноле (50 мл) добавляли 5%-ный палладий (0,292 г) в этаноле (50 мл) и гидрировали под давлением водорода 2,0 бар (2×10⁵ Па) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,36 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.78 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

c) 2-(3-Гидроксипропил)бензонитрил

Раствор 3-(2-цианофенил)пропановой кислоты (Пример 323b, 4,36 г) в DCM (40 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (3,26 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, азеотропно перегоняли с толуолом. Твердое вещество растворяли в THF (30 мл) и добавляли боргидрид натрия (1,883 г).

Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляли натрия боргидрид (1,883 г) и перемешивали в течение 4 ч. Для реакции требовалось еще 3 суток и дополнительный боргидрид натрия (1,883 г). Реакционную смесь упаривали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла (3,83 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 7.78 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

d) 2-(3-(Бензилокси)пропил)бензонитрил

Раствор 2-(3-гидроксипропил)бензонитрила (Пример 323с, 3,83 г) в DMF (40 мл) в атмосфере азота обрабатывали 60%-ным гидридом натрия (1,140 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли бензилбромид (2,83 мл). Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали (SiO₂ хроматография, элюируя 30%-ным диэтиловым эфиром в изогексане). Чистые фракции упаривали досуха с получением указанного в подзаголовке соединения в виде масла (2,3 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H)

e) 2-{2-[3-(Бензилокси)пропил]фенил}пропан-2-амин

Суспензию церия(III) хлорида (4,51 г) растворяли в THF (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Полученную суспензию охлаждали и добавляли 2-(3-(бензилокси)пропил)бензонитрил (Пример 323d, 2,3 г). Смесь охлаждали до -10°C, затем добавляли 1,5 М метиллитий в виде комплекса с бромидом лития (15,25 мл). Смесь поддерживали при -10°C в течение 30 мин, затем

гасили аммиаком 880 (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем отфильтровывали твердые вещества (отбрасывали). Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в

подзаголовке соединения в виде масла (2,05 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.48 (d, 1H), 7.40-7.07 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 6H).

f) Метил-3-{3-[(1-{2-[3-(бензилокси)пропил]фенил}-1-метилэтил)-амино]-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-5-фтор-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный Примеру 252h из метил-3-(3,5-дибром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 252g) и 2-(2-(3-(бензилокси)пропил)фенил)пропан-2-амин (Пример 323e).

MS: APCI(+ve) 622 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

д) 3-{3-[(1-{2-[3-(бензилокси)пропил]фенил}-1-метилэтил)амино]-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный Примеру 252i из метил-3-{3-[(1-{2-[3-(бензилокси)пропил]фенил}-1-метилэтил)амино]-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 323f).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.59-7.44 (m, 2H), 7.39-7.15 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.81 (m, 8H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.64-0.51 (m, 2H)

h) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-[2-(3-гидроксипропил)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали, используя способ, аналогичный Примеру 252j из 3-{3-[(1-{2-[3-(бензилокси)пропил]фенил}-1-метилэтил)амино]-5-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил}-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 323g).

MS: APCI(+ve) 479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

i) 3-[3-({1-[2-(3-Бромпропил)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид

Раствор N-циклопропил-3-фтор-5-[3-({1-[2-(3-гидроксипропил)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 323h) (0,4 г), растворенного в THF (10 мл), обрабатывали тетрабромидом углерода (0,277 г) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли трифенилфосфин (0,219 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток очищали (SiO_2 хроматография, элюируя 50%-ным DCM в этилацетате) с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (0,135 г).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7.65-7.56 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.08-2.82 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (d, 6H), 1.29-1.18 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H)

j) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-{3-[(1-метил-1-{2-[3-(метиламино)пропил]фенил}этил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-({1-[2-(3-бромпропил)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида (Пример 323g), используя способ, аналогичный описанному для

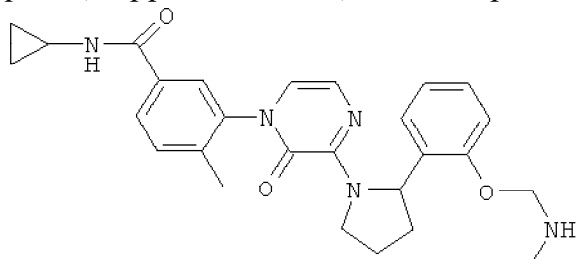
Примера 259е.

MS: APCI(+ve) 492.4 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.65-8.55 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.76-6.65 (m, 2H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 0.81-0.69 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H).

Пример 324

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(2-{2-[3-(метиламино)пропокси]-фенил]пирролидин-1-ил}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамид



а) N-Циклопропил-3-{3-[2-(2-гидроксифенил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидропиазин-1(2H)-ил}-4-метилбензамид

К N-циклопропил-3-(3-(2-(2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-4-метилбензамиду (Пример 97, 0,993 г) в DCM (10 мл) добавляли трибромид бора (4,47 мл 1 М раствора в DCM) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Дополнительно добавляли трибромид бора (4,47 мл 1 М раствор в DCM) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли лед, затем воду и водный слой экстрагировали DCM, затем EtOAc. Водные слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали DCM, затем EtOAc и все объединенные органические вещества сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (0,786 г).

MS: APCI(+ve) 432 (M+H)⁺

б) 3-[3-{2-[2-(3-Хлорпропокси)фенил]пирролидин-1-ил}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид

Раствор N-циклопропил-3-{3-[2-(2-гидроксифенил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидропиазин-1(2H)-ил}-4-метилбензида (Пример 324а, 0,2 г) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,642 г) и 1-бром-3-хлорпропаном (0,459 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 83°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (0,23 г).

MS: APCI(+ve) 507 (M+H)⁺

с) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(2-{2-[3-(метиламино)пропокси]-фенил}пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамид

3-[3-{2-[2-(3-Хлорпропокси)фенил]пирролидин-1-ил}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 324б, 0,23 г) и метиламин (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе СЕМ в диоксане при 110°C в течение 15 мин. Полученный раствор концентрировали в вакууме и после очистки посредством препаративной HPLC (X-Bridge колонка, используя 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле) получали указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,028 г).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92-6.77 (m, 4H), 6.57-6.57 (m, 1H), 5.97-5.94 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.93-3.77 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.88-1.79 (m, 5H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)

Пример 325 и Пример 326

(R)-N-Циклопропил-4-метил-3-(3-(2-(2-(3-(метиламино)пропокси)-фенил)пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)бензамид и (S)-N-Циклопропил-4-метил-3-(3-(2-(2-(3-(метиламино)пропокси)фенил)-пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)бензамид

Рацемическую смесь из Примера 324 очищали посредством хиральной HPLC (колонка Chirobiotic V, элюируя смесью 80:20 0,1%-ного триэтиламина в смеси MeOH:0,1%-ная уксусная кислота в метаноле) с получением двух неуставленных отдельных энантиомеров.

Изомер 1:

MS: APCI(+ve) 502,2 (M+H)⁺

Хиральная чистота 95,5% при 220 нМ посредством HPLC

и

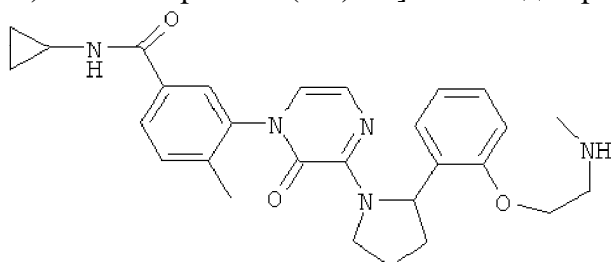
Изомер 2

MS: APCI(+ve) 502,2 (M+H)⁺

Хиральная чистота 97,1% при 220 нМ посредством HPLC

Пример 327

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(2-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил} пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамида трифторацетатная соль



а) Бензил 2-(2-(1-(4-(5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-ил)пирролидин-2-ил)фенокси)-этил(метил)карбамат

Карбонат цезия (0,274 г) добавляли к раствору N-циклопропил-3-{3-[2-(2-гидроксифенил)пирролидин-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидропиазин-1(2H)-ил}-4-метилбензамида (Пример 324а, 0,18 г) и бензил-2-хлорэтил(метил)карбамата (0,096 г) в ацетонитриле (4 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 72 ч. Добавляли DCM и воду и органический слой разделяли, сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме. В результате очистки (SiO₂ хроматография, элюируя 30-50%-ным EtOAc в DCM) получали указанное в подзаголовке соединение в виде масла (0,122 г).

MS: APCI(+ve) 622 (M+H)⁺

б) N-Циклопропил-4-метил-3-[3-(2-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил} пирролидин-1-ил)-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамида трифторацетатная соль

Раствор бензил-2-(2-(1-(4-(5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-ил)пирролидин-2-ил)фенокси)этил(метил)карбамата (Пример 327а, 0,122 г) в этаноле (10 мл) закачивали насосом через Pd/C картридж со скоростью 2 мл/мин под макс. водородом при 4°C в H-кубическом гидрогенизаторе. Растворители выпаривали. После очистки препаративной HPLC (колонка Xbridge,

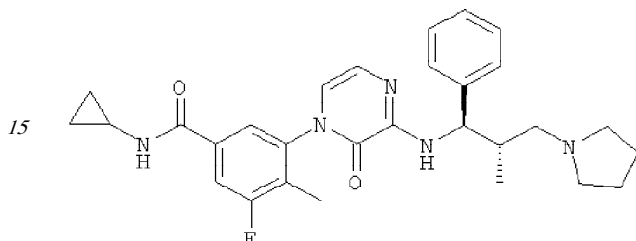
элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2%-ной (об./об.) водной TFA) получали указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества (45 мг).

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7.78 (dt, 1H), 7.70-7.38 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 4H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.36-6.28 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.24-4.07 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 4H), 2.22-1.54 (m, 6H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 2H).

Пример 328

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-пирролидин-1-илпропил]амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамид



а) (2R,3R)-3-Амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ол

N-[(1R,2R)-3-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}-2-метил-1-фенилпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (Пример 136b, 1,46 г) перемешивали в метаноле (10 мл) и затем добавляли хлористый водород (4 М в диоксане) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 7 ч и затем концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт азеотропно перегоняли с толуолом, затем растирали в эфире в течение 2 суток, затем растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (0,47 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.51 (s, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.24-3.07 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)

б) Метил-3-[5-бром-3-{[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]-амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоат

К метил-3-(3,5-дибром-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-5-фтор-4-метилбензоату (Пример 252g, 0,9 г) в THF (3 мл) добавляли (2R,3R)-3-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ол (Пример 328a, 0,389 г) и основание Хунига (0,374 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным NaHCO₃. Органические вещества сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали в течение ночи в смеси 2:1 изогексан/диэтиловый эфир с получением указанного в подзаголовке соединения. После очистки фильтрата (SiO₂ хроматография, элюируя 50-100% диэтиловым эфиром в изогексане) получали дополнительно указанное в подзаголовке соединение (суммарно 0,820 г).

MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺

с) Метил-3-[5-бром-3-{[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]-амино}-2-оксопиазин-1(2H)-ил]-5-фтор-4-метилбензоат

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-(5-бром-3-((1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропиламино)-2-оксопиазин-1(2H)-ил)-5-фтор-4-метилбензоата (Пример 328b), используя способ, аналогичный описанному в Примере 259b.

MS: APCI(+ve) 426 (M+H)⁺

д) N-Циклопропил-3-фтор-5-[3-{[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]

амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамид

Указанное в подзаголовке соединение получали из метил-3-фтор-5-[3-{[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензоата (Пример 328с), используя способ, аналогичный описанному для Примера 252i.

MS: APCI(+ve) 451 (M+H)⁺

е) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2R)-2-метил-3-оксо-1-фенилпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Раствор периодина Десс-Мартина (0,911 г) в DCM (8 мл) добавляли по каплям к раствору N-циклопропил-3-фтор-5-[3-{[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида (Пример 328d, 0,64 г) в DCM (8 мл) при 22°C. Полученную смесь перемешивали при 22°C в течение 30 мин.

Реакционную смесь гасили насыщенным водным Na₂S₂O₃ и насыщенным водным NaHCO₃ и перемешивали в течение еще 15 мин и затем экстрагировали DCM. Органические экстракты объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения в виде твердого вещества (0,6 г).

MS: APCI(+ve) 449 (M+H)⁺

ф) N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-пирролидин-1-илпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Триацетоксиборгидрид натрия (0,284 г) добавляли к N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2R)-2-метил-3-оксо-1-фенилпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамиду (Пример 328е, 0,3 г), пирролидину (0,221 мл) и основанию Хунига (0,467 мл) в DCM (15 мл). Полученную суспензию перемешивали при 22°C в течение 2 ч.

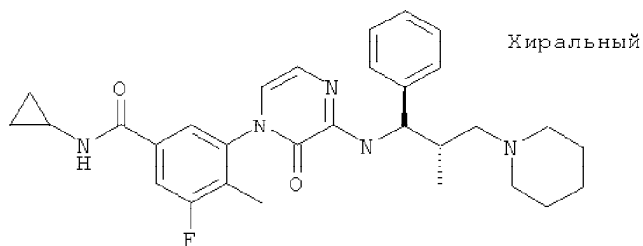
Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором натрия бикарбоната, затем экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Phenomenex, используя 75-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве элюента). Фракции, содержащие требуемое соединение, упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,046 г).

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 9.14 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.75-6.65 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.73 (t, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.69 (t, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H).

Пример 329

N-Циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2S)-2-метил-1-фенил-3-пиперидин-1-илпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид



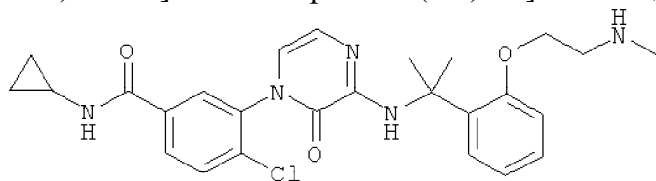
Указанное в заголовке соединение получали из N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-{[(1R,2R)-2-метил-3-оксо-1-фенилпропил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 328е) и пиперидина, используя способ, аналогичный описанному для Примера 328f.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 9.30 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.69 (dd, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.23-1.88 (m, 7H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 0.86-0.75 (m, 3H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H).

Пример 330

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-[(1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этокси]-фенил}этил)амино]-2-оксопиазин-1(2H)-ил]бензамид



а) Метил-3-амино-4-хлорбензоат

Раствор метил-4-хлор-3-нитробензоата (10 г), растворенного в уксусной кислоте (100 мл), обрабатывали железным порошком (10,36 г) в атмосфере азота. Полученную смесь интенсивно перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта. Остаток разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл). Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (8,41 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7.47 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 4.29-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)

б) Метил-4-хлор-3-{[этокси(оксо)ацетил]амино}бензоат

Суспензию метил-3-амино-4-хлорбензоата (Пример 330а, 8,41 г), растворенного в этилацетате (80 мл), обрабатывали триэтиламино (9,47 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C, затем по каплям в течение 5 мин добавляли этилоксалилхлорид (5,57 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 2 М соляной кислотой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в подзаголовке соединения (11,20 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 9.53-9.42 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H)

с) Метил-4-хлор-3-{[(2,2-диметоксиэтил)амино](оксо)ацетил}амино}-бензоат

Раствор метил-4-хлор-3-{[этокси(оксо)ацетил]амино}бензоата (Пример 330б, 11,2 г), растворенного в этилацетате (80 мл), обрабатывали диметилацеталем аминоксальдегида (5,08 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (12,64 г).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 9.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.48 (s, 6H)

д) Метил-4-хлор-3-(2,3-диоксо-3,4-дигидропиазин-1(2H)-ил)бензоат

Суспензию метил-4-хлор-3-{[(2,2-диметоксиэтил)амино](оксо)ацетил}-амино}бензоата (Пример 330с, 8,5 г) в уксусной кислоте (26 мл) обрабатывали

трифторуксусной кислотой (8,5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в подзаголовке соединения (8,00 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.13-8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 6.52-6.40 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)
е) Метил-3-(3-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-4-хлорбензоат

Суспензию метил-4-хлор-3-(2,3-диоксо-3,4-дигидропирозин-1(2H)-ил)бензоата (Пример 330d, 8 г) в DCM (80 мл) обрабатывали N,N-диметилформамидом (0,220 мл) и оксалилбромидом (2,94 мл) по каплям в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционная смесь становилась черной, и ее упаривали с получением неочищенного продукта. После очистки (SiO₂ хроматография, элюируя 30%-ным диэтиловым эфиром в дихлорметане) получали указанное в подзаголовке соединение (6,33 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.83 (s, 1H)

ф) Метил-3-[3-({ 1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-хлорбензоат

Раствор метил-3-(3-бром-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-4-хлорбензоата (Пример 330e, 3 г) растворяли в толуоле (15 мл), обрабатывали N-этилдиизопропиламином (2,99 мл) и 2-(2-(бензилокси)фенил)пропан-2-амином (Пример 198d, 2,107 г) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 125°C в течение 8 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. После очистки (SiO₂ хроматография, элюируя 50%-ным диэтиловым эфиром в изогексане) получали указанное в подзаголовке соединение (2,230 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.10-7.99 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95-6.82 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.81 (d, 6H)

г) 3-[3-({ 1-[2-(Бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-хлор-N-циклопропилбензамид

Раствор метил-3-[3-({ 1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-хлорбензоата (Пример 330f, 2,23 г) растворяли в THF (30 мл), обрабатывали циклопропиламином (2,261 мл) и 2,0 М изопропилмагния хлоридом (11,06 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водным хлоридом аммония (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в подзаголовке соединения (2,40 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.61-8.54 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)

h) N-(втор-Бутил)-4-хлор-3-[3-({ 1-[2-гидроксифенил]-1-метилэтил]-амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Раствор 3-[3-({ 1-[2-(бензилокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопирозин-1(2H)-ил]-4-хлор-N-циклопропилбензамида (Пример 330g, 2,23 г), растворенного в DCM (30 мл), обрабатывали трибромидом бора (8,43 мл 1 М раствор в DCM) при 0°C в

атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл). Органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения (1,760 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 9.59-9.50 (m, 1H), 8.62-8.53 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 4H), 2.96-2.82 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 0.77-0.67 (m, 2H), 0.64-0.54 (m, 2H)

i) 4-Хлор-3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропилбензамид

Раствор N-(втор-бутил)-4-хлор-3-[3-{{1-(2-гидроксифенил)-1-метилэтил}амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамида (Пример 330h, 1 г), растворенного в ацетонитриле (10 мл), обрабатывали карбонатом калия (3,15 г) и 1-бром-2-хлорэтаном (1,896 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 75°C в течение 10 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали DCM. Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт растирали с 50%-ным эфиром в изогексане с получением указанного в подзаголовке соединения (1,100 г).

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.61-8.52 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)

j) 4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-{{1-метил-1-{2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил}амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Раствор 4-хлор-3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропилбензамида (Пример 330i, 0,22 г), растворенного в ацетонитриле (3 мл), обрабатывали 40%-ным водным метиламином (0,380 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini, используя 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве элюента). Фракции, содержащие требуемое соединение, упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,087 г).

MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.62-8.52 (m, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.71 (s, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)

Следующие Примеры 331-334 (см. табл.15 в конце описания) получали, используя способ, аналогичный описанному для Примера 330, используя 4-хлор-3-[3-({1-[2-(2-хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил)-N-циклопропилбензамид (Пример 330i) и подходящий амин.

Пример 331

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-{{1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этоксифенил)-1-метилэтил}амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Пример 332

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-({1-[2-(2-{[(2R)-2-гидроксипропил]амино}-этоксифенил)-1-метилэтил]амино}-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бензамид

Пример 333

4-Хлор-N-циклопропил-3-[3-[(1-{2-[2-(этиламино)этокси]фенил}-1-метилэтил)амино]-2-оксопиразин-1(2H)-ил]бензамид

Пример 334

3-[3-({1-[2-(2-Аминоэтокси)фенил]-1-метилэтил}амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-хлор-N-циклопропилбензамид

Данные для физических форм

Краткое описание графических материалов

Фиг.1: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 167 в виде свободного основания..

Фиг.2: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы В Примера 167 в виде свободного основания.

Фиг.3: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 259 в виде свободного основания.

Фиг.4: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 260 в виде свободного основания.

Фиг.5: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 163 в виде свободного основания.

Фиг.6: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы В Примера 163 в виде свободного основания.

Фиг.7: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы С Примера 163 в виде свободного основания.

Фиг.8: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы D Примера 163 в виде свободного основания.

Фиг.9: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 163 в виде сахаридной соли.

Фиг.10: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 163 в виде тосилатной соли.

Фиг.11: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы В Примера 163 в виде тосилатной соли.

Фиг.12: Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке кристаллической Формы А Примера 163 в виде гидрохлоридной соли.

Подробное описание приборов:

XRPD данные собирали, используя аппарат PANalytical CubiX PRO.

XRPD - PANalytical CubiX PRO

Данные собирали на PANalytical CubiX PRO в θ -2 θ конфигурации в диапазоне сканирования от 2° до 40° 2 θ с 100-секундной экспозицией на 0,02° шаг.

Рентгеновские лучи генерировали с помощью медной длиннотонкофокусной трубки, работающей при 45 кВ и 40 мА. Длина волны медных рентгеновских лучей составляла 1,5418 Å. Данные собирали на держателях с нулевым фоном, на которые помещали ~2 мг соединения. Держатель делали из одного кристалла силикона, который разрезали вдоль недифрагирующей плоскости и затем полировали на оптически плоской финишной плоскости. Рентгеновские лучи, падающие на эту поверхность, аннулировали посредством экстинкции Брэгга.

DSC термограммы измеряли, используя дифференциальный сканирующий калориметр TA Q1000 с алюминиевыми чашками и крышками с отверстиями. Массы образцов варьировались от 0,5 до 5 мг. Операцию проводили в потоке газообразного азота (50 мл/мин) и исследуемой температуре от 25 до 300°C при

постоянной скорости повышения температуры 10°C в минуту.

GVS профили измеряли, используя прибор Dynamic Vapour Sorption DVS-1.

Твердый образец массой приблизительно 1-5 мг помещали в стеклянный сосуд и массу образца регистрировали методом двойного циклического шага (от 40 до 90 до 0 до 90 до 0% относительной влажности (RH), шаг по 10% RH).

Получение Примера 167 в виде свободного основания.:

Кристаллическая Форма А N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида 3-(3-(1-(2-(2-Хлорэтокси)фенил)циклопропиламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 167e, 5,00 г), растворенный в диоксане (15 мл), обрабатывали метиламином (15 мл 40 масс.% раствор в воде). Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 4 ч в автоклаве. Раствор упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали (SiO₂ хроматография, элюируя смесью 5:1: 94 (об./об.) метанол: триэтиламин: дихлорметан соответственно). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме и снова очищали RPHPLC (колонка Xterra, 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве подвижной фазы). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофильно сушили с получением твердого вещества. После растирания с диэтиловым эфиром, затем сушки в вакууме в течение ночи, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (3,14 г).

¹H ЯМР соответствовал описанному выше в примере 167

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺

Элементный анализ - Обнаружено (рассчитано): %C: 68,0 (68,5); %H: 6,7(6,6); %N: 14,2 (14,8).

Анализ Примера 167 в виде свободного основания.: кристаллическая форма А N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

Образец кристаллической формы А из примера 167, полученный способом, описанным выше, анализируют посредством XRPD, DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы А из примера 167 при определении посредством DSC демонстрировала одно эндотермическое событие, происходящее при 166°C (±2°C), с водопоглощением 1% (±0.2%) между RH 0-80% при измерении посредством GVS. Картина XRPD диффракция кристаллической формы А примера 167 представлена на Фиг.1.

Получение и анализ Примера 167 в виде свободного основания.: кристаллическая форма В N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

Образец кристаллической формы В примера 167 получали, суспендируя кристаллическую форму А примера 167 в диоксане при комнатной температуре (~25°C), и анализировали посредством XRPD.

Картина XRPD дифракции кристаллической формы В примера 167 представлена на Фиг.2.

Получение Примера 259 в виде свободного основания.: кристаллическая форма А N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

3-[3-[[1-[2-(2-хлорэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид (Пример 259d, 10 г) в диоксане (25 мл) обрабатывали метиламином (15 мл 40 масс.% водный раствор). Полученную смесь

перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта (~10 г). Неочищенный продукт (-8,0 г) очищали посредством RP-HPLC (колонка Waters X-Bridge, 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве подвижной фазы). Продукт, содержащий фракции, объединяли, упаривали и растирали с диэтиловым эфиром в течение ночи. Белое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,14 г).

ЯМР соответствовал описанному выше в примере 259.

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺

Элементный анализ - обнаружено (рассчитано): %C: 65,9 (66,0); %H: 6,1 (6,2); %N: 14,2 (14,3).

Анализ Примера 259 в виде свободного основания.: кристаллическая форма А N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)-этокси]фенил]циклопропил]-амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

Образец кристаллической формы А примера 259, полученный способом, описанным выше, анализировали посредством XRPD, DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы А примера 259 при определении посредством DSC демонстрировала одно эндотермическое событие, происходящее при 163°C (±2°C), с водопоглощением 0,4% (±0,2%) между RH 0-80% при измерении посредством GVS. Картина XRPD дифракции кристаллической формы А примера 259 представлена на Фиг.3.

Получение Примера 260 в виде свободного основания: кристаллическая форма А N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтокси)фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-5-фтор-4-метилбензамид (Пример 259d, 5 г) и этаноламин (6,1 мл) нагревали при 100°C в диоксане (20 мл) в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. После очистки охлажденного раствора посредством препаративной HPLC (колонка Xterra, элюируя градиентом ацетонитрила в 0,2% (об./об.) водном аммиаке), после удаления растворителя в вакууме и растирания со смесью изогексан/диэтиловый эфир (1:1 80 мл) получали указанный в заголовке продукт (2,95 г).

MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺

¹H ЯМР δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92-6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51-3.43 (2H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90-2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27-1.01 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m).

Элементный анализ - обнаружено (рассчитано): % C: 63,8 (64,5); H: 6,3 (6,2); N: 13,0 (13,4).

Анализ Примера 260 в виде свободного основания.: кристаллическая форма А N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этокси]фенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

Образец кристаллической формы А примера 260, полученный описанным выше способом, анализировали посредством XRPD, DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы А примера 260 при определении посредством DSC демонстрировала одно эндотермическое событие, происходящее при 206°C (±2°C), с водопоглощением 1,2% (±0,2%) между RH 0-80%, при измерении

посредством GVS. Картина XRPD дифракции кристаллической формы А примера 260 представлена на Фиг.4.

Получение кристаллической формы А Примера 163 в виде свободного основания.: кристаллическая форма А N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-

5 (метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида.
 К N-циклопропил-3-(3-(2-(2-гидроксифенил)пропан-2-иламино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил)-4-метилбензамиду (Пример 134, 4,3 г) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (2,84 г), затем бензил-2-хлорэтил(метил)карбамат (2,69 г) и
 10 реакцию смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха и остаток разделяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл). Водный слой разделяли и дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества упаривали с
 15 получением неочищенного бензил-2-(2-(2-(4-(5-(циклопропилкарбамоил)-2-метилфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-иламино)пропан-2-ил)феноксид)этил(метил)карбамата (3,50 г) в виде камеди. Добавляли этанол (150 мл) и Р/С (0,611 г 5%) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере Н₂ (2 бар) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит (промывая слой аликвотами этанола) и объединенные
 20 фильтраты упаривали с получением неочищенного продукта (2,1 г). После перекристаллизации из этилацетата получали указанный в заголовке продукт (1,15 г) в виде белого твердого вещества.

MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺

Анализ кристаллической формы А Примера 163 в виде свободного основания:
 25 кристаллическая форма А N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

Образец кристаллической формы А кристаллического примера 163, полученный способом, описанным выше, анализировали посредством XRPD (измеряют,
 30 используя Philips X-Pert MPD), DSC и GVS. Кристаллическую форму суспендировали в н-пропилацетате, толуоле и метил-трет-бутиловом эфире без изменения кристаллической формы.

Температура плавления кристаллической формы А примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала двойное эндотермическое событие,
 35 происходящее при 155°C (1-е начало) и 236°C (2-е начало) (±2°C). GVS определение показывало 5%-ное увеличение массы (% масс./масс.) при 80% RH (±0,2%).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы А примера 163 представлена на Фиг.5.

Получение кристаллической формы В Примера 163 в виде свободного основания.:
 40 кристаллическая форма В N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2R)-пиразинил]-бензамида

3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 198e, 17,5 г) в диоксане (50 мл)

45 обрабатывали 40%-ным раствором метиламина (50 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию нагревали в герметично закрытой системе при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO₂, элюент 10%-ный метанол в дихлорметане и 1% триэтиламин). После выпаривания релевантных
 50 фракций досуха и растирания остатка в диэтиловом эфире получали твердое вещество, которое отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (12,5 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺

Анализ кристаллической формы В Примера 163 в виде свободного основания.: кристаллическая форма В N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-

(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
Образец кристаллической формы В кристаллического примера 163, полученный описанным выше способом, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя PANalytical CubiX PRO), DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы В примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала двойное эндотермическое событие, происходящее при 162°C и 225°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). GVS определение показало 4,3%-ное увеличение массы (% масс./масс.) при 80% RH ($\pm 0.2\%$).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы В примера 163 представлена на Фиг.6.

Получение кристаллической формы С Примера 163 в виде свободного основания.: кристаллическая форма С N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-

(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
3-[3-[[1-[2-(2-Хлорэтоксифенил)]-1-метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-N-циклопропил-4-метилбензамид (Пример 198е, 17,5 г) в диоксане (50 мл)

обрабатывали 40%-ным раствором метиламина (50 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию нагревали в герметично закрытой системе при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO₂, элюент 10%-

ный метанол в дихлорметане и 1%-ный триэтиламин). После выпаривания релевантных фракций досуха и растирания остатка в диэтиловом эфире получали твердое вещество, которое отфильтровывали. Фильтрат собирали и упаривали. Это остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters X-Terra, используя 95-5%-ный градиент водного 0,2%-ного аммиака в ацетонитриле в качестве элюента). Фракции, содержащие требуемое соединение, упаривали досуха.

В результате дополнительной очистки посредством препаративной HPLC (колонка Phenomenex, водный 0,2%-ный аммиак в ацетонитриле в качестве элюента) и лиофильной сушки релевантной фракции получали твердое вещество. Это лиофильно высушенное вещество легко растворяли в этилацетате (30 мл) при комнатной температуре, и после перемешивания в течение 1 ч некоторое количество твердого вещества осаждалось. Смесь затем нагревали до 85°C в течение 1 ч для растворения и затем охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 недели. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г).

Анализ кристаллической формы С Примера 163 в виде свободного основания.: кристаллическая форма С N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-

(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
Образец кристаллической формы С кристаллического примера 163, полученный способом, описанным выше, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя PANalytical CubiX PRO), DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы С примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала одно эндотермическое событие, происходящее при 168°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). GVS определение показывало 0,3%-ное увеличение массы (% масс./масс.) при 80% RH ($\pm 0,2\%$).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы С примера 163 представлена

на Фиг.7.

Получение и анализ кристаллической формы D Примера 163 в виде свободного основания.: кристаллическая форма D N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-

(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
 Кристаллическую форму B N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-
 (метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
 суспендировали в этилацетате в течение 1 недели. Твердое вещество
 отфильтровывали и сушили в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке
 соединения.

Образец кристаллической формы D примера 163, полученный способом, описанным выше, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя PANalytical CubiX PRO).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы D примера 163 представлена на Фиг.8.

Получение и анализ кристаллической формы A сахаридной соли Примера 163: кристаллическая форма A сахаридной соли N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-

2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид растворяли в метаноле, обрабатывали
 сахарином (1 экв.), упаривали досуха и суспендировали в ацетонитриле (0,5 мл) в
 течение 1 недели. Смесь центрифугировали и твердое вещество отфильтровывали с
 получением указанного в заголовке соединения. Образец кристаллической формы A
 кристаллической сахаридной соли примера 163, полученной способом, описанным
 выше, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя Philips X-Pert MPD)
 и DSC.

Температура плавления кристаллической формы A сахаридной соли примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала три эндометрических явления, происходящих при 148°C, 167°C и 207°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы A сахаридной соли примера 163 представлена на Фиг.9.

Получение и анализ кристаллической формы A тосилатной соли Примера 163: кристаллическая форма A тосилатной соли N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-

2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида
 N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]
 амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид растворяли в метаноле, обрабатывали
 пара-толуолсульфоновой кислотой (1 экв.), упаривали досуха и суспендировали в
 ацетонитриле (0,5 мл) в течение 1 недели. Смесь центрифугировали и твердое
 вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения.

Образец кристаллической формы A кристаллической тосилатной соли примера 163, полученный описанным выше способом, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя Philips X-Pert MPD), DSC и GVS.

Температура плавления кристаллической формы A тосилатной соли примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала одно эндометрическое событие, происходящее при 206°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). GVS определение показывало 0,1%-ное увеличение массы (% масс./масс.) при 80% RH ($\pm 0,2\%$).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы A тосилатной соли примера 163 представлена на Фиг.10.

Получение и анализ кристаллической формы B тосилатной соли Примера 163:

кристаллическая форма В тосилатной соли N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид растворяли в метаноле, обрабатывали пара-толуолсульфоновой кислотой (1 экв.), упаривали досуха и суспендировали в THF (0.5

мл) в течение 1 недели. Смесь центрифугировали и твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения.

Образец кристаллической формы В кристаллической тосилатной соли примера 163, полученной описанным выше способом, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя Philips X-Pert MPD) и DSC.

Температура плавления кристаллической формы В тосилатной соли примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала три эндотметрических явления, происходящих при 88°C, 166°C и 177°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Картина XRPD дифракции кристаллической формы В тосилатной соли примера 163 представлена на Фиг.11.

Получение и анализ кристаллической формы А гидрохлоридной соли Примера 163: кристаллическая форма А гидрохлоридной соли N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]фенил]-этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамида

N-Циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этокси]-фенил]этил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-бензамид растворяли в метаноле, обрабатывали 4 н. HCl в диоксане (избыток), упаривали досуха и суспендировали в THF (0,5 мл) в течение 1 недели. Смесь центрифугировали и твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения.

Образец кристаллического Полиморфа А HCl соли примера 163, полученный описанным выше способом, анализировали посредством XRPD (измеряют, используя Philips X-Pert MPD) и DSC.

Температура плавления полиморфа А HCl соли примера 163 при определении посредством DSC демонстрировала три эндотметрических явления, происходящих при 43°C, 90°C и 177°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Картина XRPD дифракции Полиморфа А HCl соли примера 163 представлена на Фиг.12.

Фармакологический анализ

Способность соединений формулы (I) ингибировать киназу p38 можно определить, используя следующий биологический анализ.

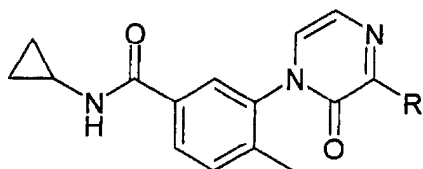
P38-альфа ферментный анализ

Ферментные анализы осуществляли в полипропиленовых 96-луночных планшетах. Следующие растворы добавляли в каждую лунку; 10 мкл разведения соединения в аналитическом буфере (20 mM HEPES pH 7,4, содержащем 20 mM ацетата магния, 0,005% (масс./об.) Твин-20, 10 mM DTT), содержащем 1% (об./об.) DMSO, или в аналитическом буфере, содержащем один 1% (об./об.) DMSO, 70 мкл аналитического буфера, содержащего 36 нМ субстрата (биотинилированный-АТР2) и 10 мкл соответствующего разбавления человеческого активного рекомбинантного меченого p38 α -6His. В зависимости от партии p38 соответствующее разбавление обычно представляло собой 5 нМ раствор с получением конечной концентрации фермента 0,5 нМ. На этой стадии в фоновые контрольные лунки также помещали 50 мкл AlphaScreen гасящего буфера (10 mM HEPES pH 7,4, содержащего 100 mM EDTA,

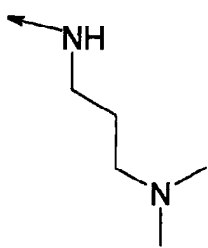
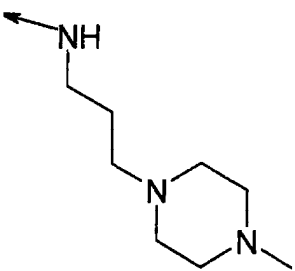
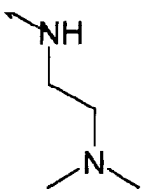
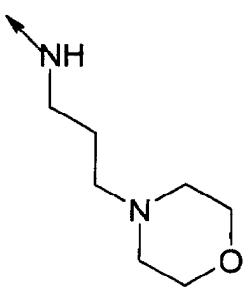
0,2% (масс./об.) бычьего сывороточного альбумина). Планшет накрывали крышкой, предварительно инкубировали в течение 4 ч при 37°C и ферментное взаимодействие инициировали добавлением 10 мкл 1 mM АТР. После инкубации в течение еще 45 минут при 37°C взаимодействие останавливали добавлением 50 мкл гасящего реагента и 50 мкл погашенной реакционной смеси переносили в непрозрачный белый 96-луночный планшет. Детектирующий реагент, 25 мкл 10 mM HEPES pH 7,4, содержащий 100 mM EDTA, 0,2% (масс./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0,3 нм антифосфоАТР2 антитела и 25 мкг/мл акцепторных и донорных гранул белка AlphaScreen, добавляли во все лунки в затемненной комнате, планшет герметично закрывали и оставляли в темноте в течение от 5 до 24 ч до считываний AlphaScreen с использованием Perkin Elmer EnVision считывающего устройства. Соединения из примеров продемонстрировали ингибирование р38 α и/или р38 β больше или равное 50% при концентрациях менее 10 мкМ.

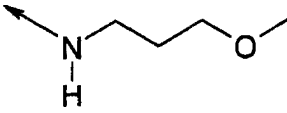
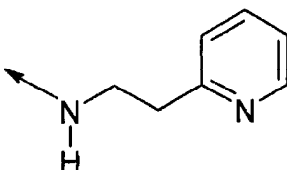
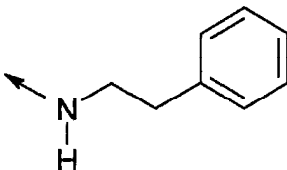
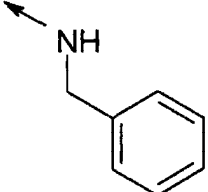
В табл.16 в конце описания приведены значения pIC_{50} для соединений по настоящему изобретению.

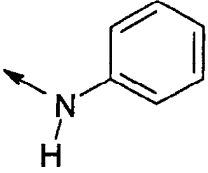
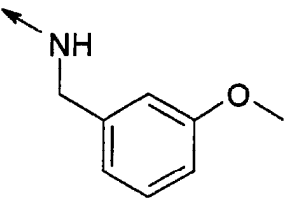
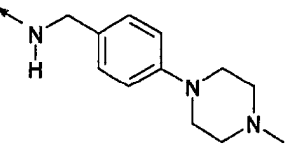
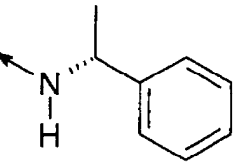
Таблица 1

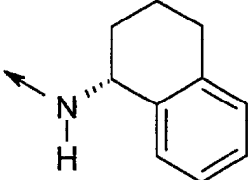
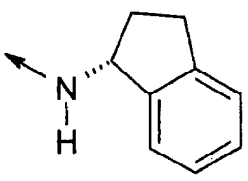
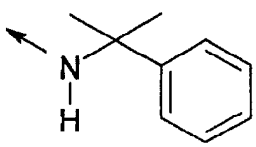


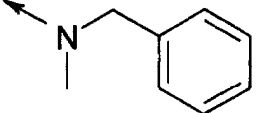
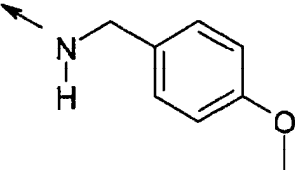
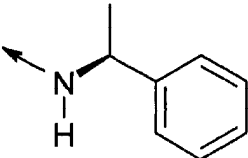
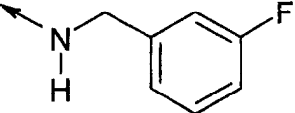
Пример	R	MS $[M+H]^+$ m/z	1H ЯМР δ (DMSO- d_6)
2		368	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.76-3.64 (4H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.39 (4H, t), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m),

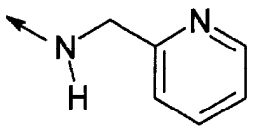
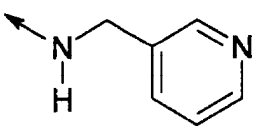
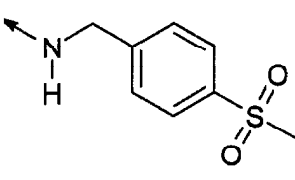
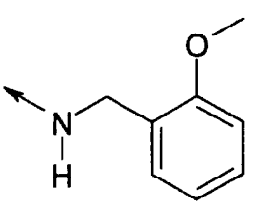
			0.58-0.53 (2H, m)
5 10	3		370 8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.50-7.44 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43-3.26 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.26 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.69 (2H, квинтет), 0.71-0.65 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
15 20	4		425 8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.52-7.46 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43-3.27 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.43-2.23 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.76-1.66 (2H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
30 35	5		356 8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.48-3.32 (2H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.45 (2H, td), 2.18 (6H, s), 2.10 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
40 45	6		412 8.44 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 3.58 (4H, t), 3.46-3.28 (2H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.41-2.30 (6H, m), 2.10 (3H, s), 1.73 (2H, квинтет), 0.73-0.65 (2H, m), 0.60-0.52 (2H, m)

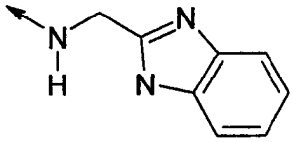
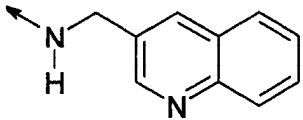
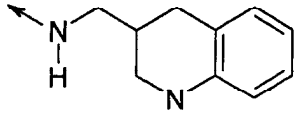
5	7		299	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.41-7.36 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.66 (1H, d), 2.88-2.81 (4H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
10	8		357	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.45-3.28 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.89-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.81 (2H, квинтет), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
20	9		390	8.51-8.48 (1H, m), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74-7.68 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.24-7.20 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.77-3.62 (2H, m), 3.09-3.01 (2H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
35	10		389	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.17 (6H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.64-3.47 (2H, m), 2.94-2.80 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.72-0.65 (2H, m), 0.58-0.52 (2H, m)
45	11		375	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H,
50				

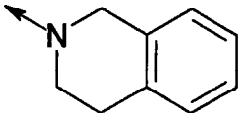
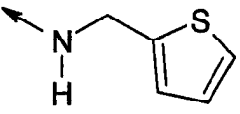
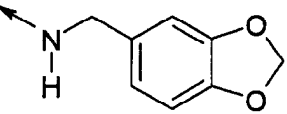
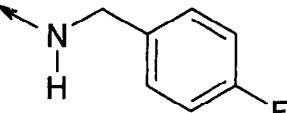
			d), 4.59 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
12		361	9.27 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.02-7.98 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.32 (2H, t), 7.04-6.99 (2H, m), 6.96 (1H, d), 2.89-2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m)
13		405	8.43 (1H, d), 7.94-7.84 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (1H, t), 6.92-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
14		473	8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.76-7.72 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.19 (2H, d), 6.89-6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.08 (4H, t), 2.88-2.81 (1H, m), 2.43 (4H, t), 2.21 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
15		389	8.47-8.37 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 6.83-6.78

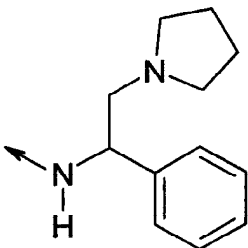
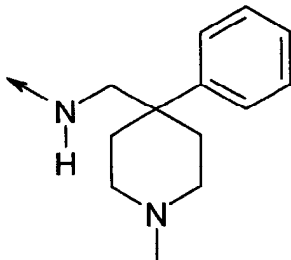
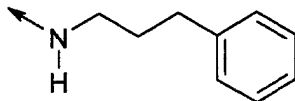
			(1H, m), 6.71-6.65 (1H, m), 5.15 (1H, квинтет), 2.90-2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.73-0.63 (2H, m), 0.61-0.50 (2H, m)
16		415	8.48-8.40 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.25-7.08 (5H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.26 (1H, квинтет), 2.91-2.67 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03-1.84 (3H, m), 1.83-1.69 (1H, m), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.51 (2H, m)
17		401	8.51-8.40 (1H, m), 7.93-7.84 (1H, m), 7.83-7.74 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 7.43-7.12 (5H, m), 6.96-6.87 (1H, m), 6.81-6.73 (1H, m), 5.67-5.52 (1H, m), 3.09-2.94 (1H, m), 2.93-2.77 (2H, m), 2.60-2.40 (1H, m), 2.21-2.00 (4H, m), 0.76-0.64 (2H, m), 0.62-0.53 (2H, m)
18^b		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41-7.36 (2H, m), 7.33-7.27 (2H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

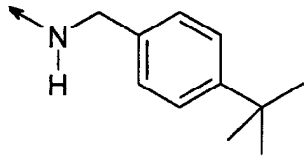
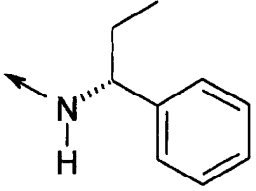
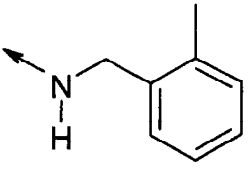
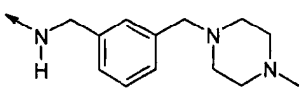
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	19		389	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.36-7.30 (2H, m), 7.27-7.21 (3H, m), 6.98 (1H, d), 6.91 (1H, d), 5.09 (1H, d), 4.95 (1H, d), 3.03 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.09 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.54 (2H, m)
	20		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.27 (2H, dd), 6.90-6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
	21		389	8.46-8.37 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.75-7.71 (1H, m), 7.62-7.53 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.82-6.78 (1H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 5.15 (1H, квинтет), 2.88-2.80 (1H, m), 2.12 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
	22		393	8.43 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, td), 7.17 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.49 (1H, dd),

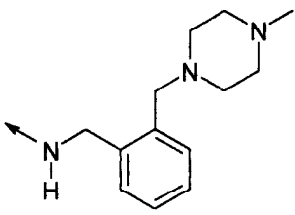
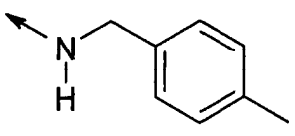
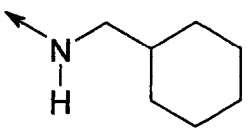
			2.88-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
5			
10	23		376
15			8.53-8.51 (1H, m), 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78-7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.28-7.24 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 2.89- 2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)
20			
25	24		376
30			8.56 (1H, d), 8.46-8.40 (2H, m), 8.05 (1H, t), 7.89-7.84 (1H, m), 7.77-7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.90-2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
35			
40	25^a		453
45			8.44 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.87 (3H, d), 7.76 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.19 (3H, s), 2.91-2.80 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
50	26		405

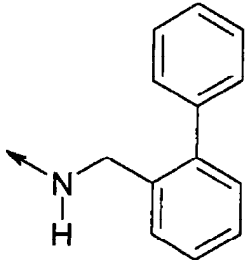
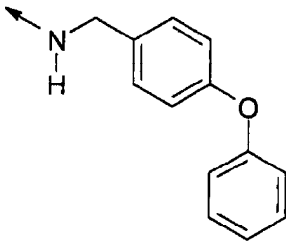
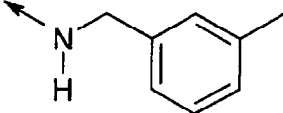
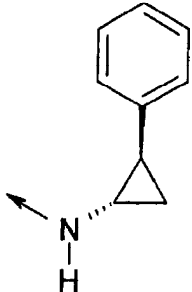
			4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 2.89-2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.54 (2H, m)
27^b		415	12.19 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.57-7.48 (2H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.18-7.09 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 6.76 (1H, dd), 4.80 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 2.91-2.81 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.74-0.65 (2H, m), 0.60-0.53 (2H, m)
28^a		426	8.94 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.16 (1H, t), 7.98 (2H, dd), 7.86 (1H, dd), 7.76-7.70 (2H, m), 7.62-7.57 (1H, m), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.78 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
29		430	8.43 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.54-7.47 (2H, m), 6.86-6.81 (3H, m), 6.68 (1H, d), 6.44-6.38 (2H, m), 5.62 (1H, s), 3.43-3.27 (2H, m), 3.27-3.20 (1H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	30		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.18-7.15 (4H, m), 7.02 (1H, d), 6.96 (1H, d), 4.86 (2H, dd), 4.09-3.98 (2H, m), 2.91 (2H, t), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
	31		381	8.43 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
	32		419	8.42 (1H, d), 7.89-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.86-6.79 (3H, m), 6.69 (1H, d), 5.97 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
	33		393	8.43 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.40-7.34 (2H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

5 10 15 20 34^a		458	8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (0.5H, d), 7.72 (0.5H, d), 7.54-7.46 (2H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.78-6.76 (1H, m), 6.69-6.67 (1H, m), 5.10-5.01 (1H, m), 3.07-2.99 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70-2.57 (1H, m), 2.52-2.44 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.68-1.62 (4H, m), 0.72-0.65 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)
25 30 35 35		472	8.41 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.43-7.32 (4H, m), 7.21 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.27-6.20 (1H, m), 3.61 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.16-2.03 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.91-1.82 (2H, m), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m)
40 45 50 36		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.31-7.25 (2H, m), 7.24-7.15 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.43-3.27 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.89 (2H, квинтет), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

5 10	37		431	8.42 (1H, d), 7.90-7.84 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35-7.31 (2H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57-4.51 (1H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.26 (9H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
15 20 25 30	38		403	8.44 (0.5H, d), 8.38 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.76 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.61-7.56 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.68-6.65 (1H, m), 4.91 (1H, dd), 2.89-2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.88-1.74 (1H, m), 0.86 (3H, td), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
35 40	39		389	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81-7.74 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.23-7.10 (4H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.61-4.52 (1H, m), 4.50-4.41 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
45 50	40^a		487	8.44 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.28-7.18 (3H, m), 7.13 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d),

			4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.43-2.21 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
41^a		487	8.42 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37-7.34 (1H, m), 7.27-7.18 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 3.50 (1H, d), 2.88-2.81 (1H, m), 2.45-2.26 (8H, m), 2.10 (6H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m)
42		389	8.43 (1H, d), 7.88-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.43 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
43		381	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.29-3.19 (1H, m), 3.17-3.06 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.75-1.55 (6H, m), 1.27-1.09 (3H, m), 1.00-0.82 (2H, m), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)

5 10	44^c		451	8.47 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.51-7.45 (3H, m), 7.43-7.32 (7H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m)
15 20 25	45		467	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41-7.34 (4H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.01-6.95 (4H, m), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
30 35	46		389	8.43 (1H, d), 7.89-7.83 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.15-7.10 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
40 45 50	47^{a,b}		401	8.46-8.42 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.72 (1H, d), 3.04-2.98 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.25-1.15 (1H, m),

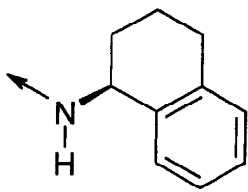
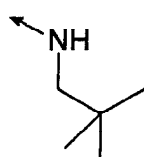
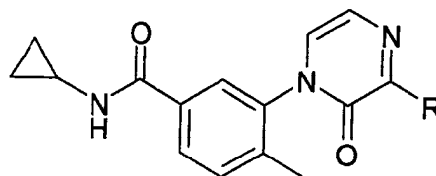
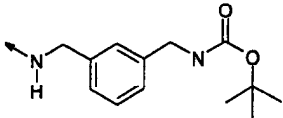
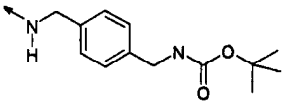
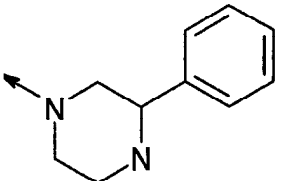
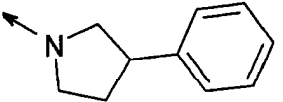
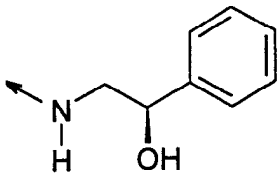
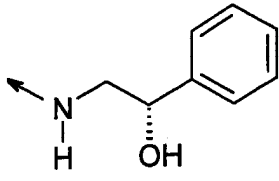
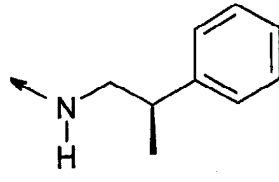
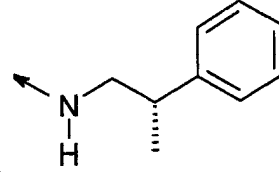
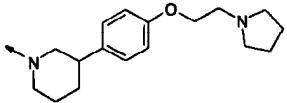
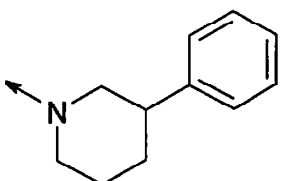
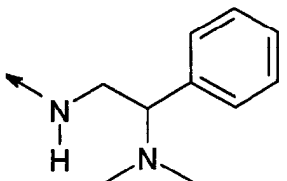
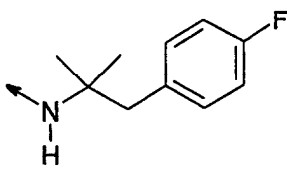
			0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
5 10 15	48		415
20 25	49		355
30			8.47-8.41 (1H, m), 7.87 (1H, dd), 7.80-7.76 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.25-7.09 (5H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 5.31-5.22 (1H, m), 2.89-2.69 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)
			8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.35-3.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

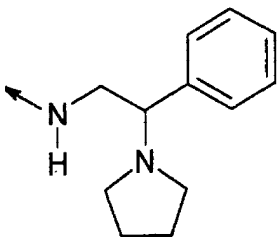
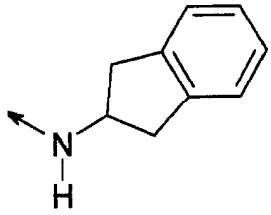
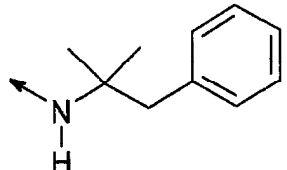
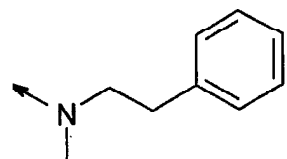
Таблица 2

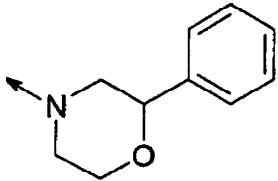
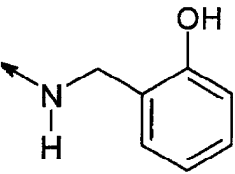
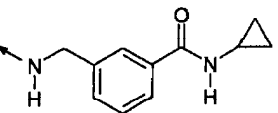
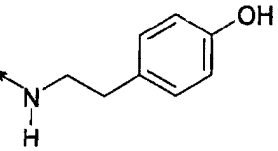


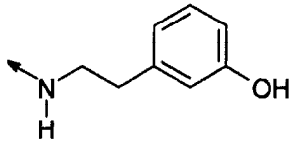
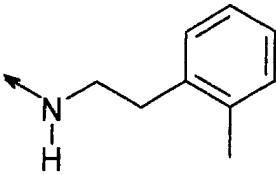
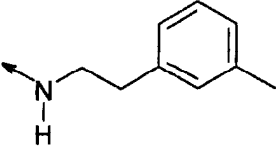
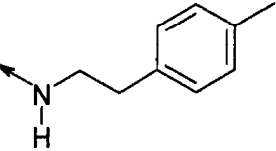
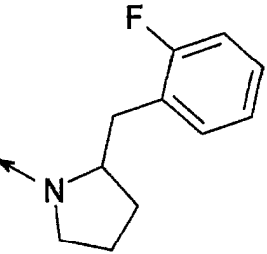
Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
51		504	8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.19 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 4.10 (2H, d), 2.84 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
52		504	8.43 (1H, d), 7.88 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.17 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.67 (2H, m), 0.56 (2H, m)
53 ^a		430	7.72 и 7.70 (1H, 2 x dd), 7.58 и 7.54 (1H, 2 x d), 7.44 (2H, m), 7.40 и 7.38 (1H, 2 x d), 7.33-7.23 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.78 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.25-3.00 (3H, m), 2.93-2.79 (2H, m), 2.22 и 2.18 (3H, 2 x s), 0.86 (2H, m), 0.59 (2H, m)
54		415	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.71 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.36-7.28 (3H, m), 7.29-7.19 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 и 6.71 (1H, 2 x d), 4.38-4.17 (1H, m), 4.08-3.91 (1H, m), 3.85-3.56 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.35-2.20 (1H, m), 2.14 и 2.11 (3H, 2 x s), 1.98 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.56 (2H, m)

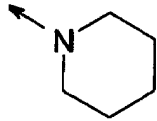
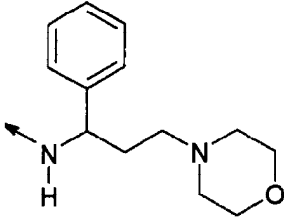
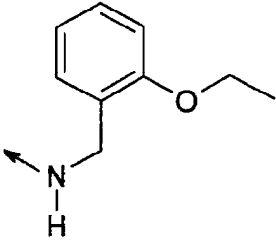
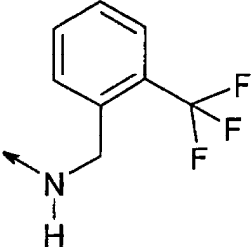
55		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42-7.31 (4H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 и 6.85 (1H, 2 x d), 6.71 и 6.70 (1H, 2 x d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
56		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42-7.31 (4H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 и 6.85 (1H, 2 x d), 6.71 и 6.70 (1H, 2 x d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 x s), 0.70 (2H, m), 0.55 (2H, m)
57		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 6.87 и 6.86 (1H, 2 x d), 6.68 и 6.67 (1H, 2 x d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 и 2.06 (3H, 2 x s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
58 ^b		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 6.87 и 6.86 (1H, 2 x d), 6.68 и 6.67 (1H, 2 x d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 и 2.06 (3H, 2 x s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)

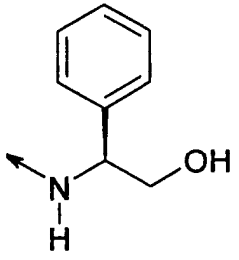
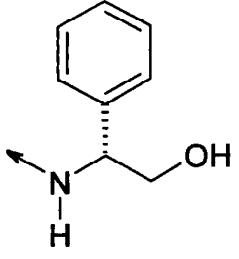
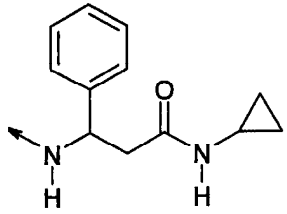
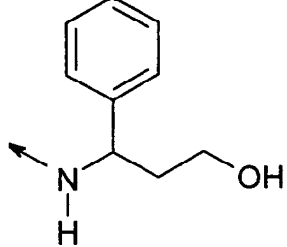
59		542	8.44 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.36 (1H, 2 x d), 7.17 (2H, dd), 6.99 (1H, d), 6.95 и 6.94 (1H, 2 x d), 6.87 (2H, dd), 4.69 (2H, m), 4.02 (2H, t), 2.92-2.69 (9H, m), 2.11 и 2.08 (3H, 2 x s), 1.97-1.87 (1H, m), 1.83-1.58 (8H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
60		429	8.43 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.36 (1H, 2 x d), 7.35-7.17 (5H, m), 7.00 (1H, d), 6.95 и 6.94 (1H, 2 x d), 4.72 (2H, m), 2.97-2.74 (4H, m), 2.11 и 2.08 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.84-1.59 (3H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
61		432	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40-7.23 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.83 (1H, m), 6.69 (1H, d), 3.93-3.50 (3H, m), 2.83 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.07 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)
62		435	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.14-7.03 (4H, m), 6.95 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.28 (1H, d), 3.06 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

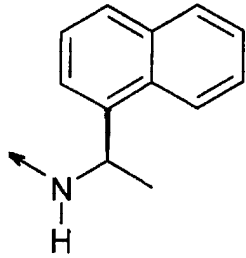
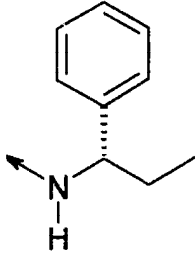
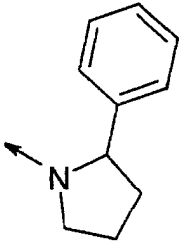
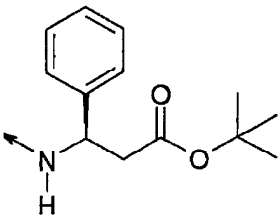
5 10	63		458	8.43 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.36-7.18 (5H, m), 6.83 и 6.82 (1H, 2 x d), 6.72 (1H, m), 6.67 и 6.66 (1H, 2 x d), 3.81 (1H, m), 3.65-3.51 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.06 и 2.04 (3H, 2 x s), 1.66 (4H, m), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
15 20	64		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.30-7.07 (4H, m), 6.91 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.70 (1H, m), 3.27-3.18 (2H, m), 3.12-2.92 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
25 30	65		417	8.45 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.31-7.16 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.96 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.04 (1H, d), 2.91-2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.75-0.64 (2H, m), 0.62-0.50 (2H, m)
35 40 45	66		403	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.29-7.22 (2H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 6.93 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.11-4.01 (1H, m), 3.99-3.89 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.80 (3H, m), 2.08 (3H, s), 0.74-0.65 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)

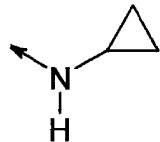
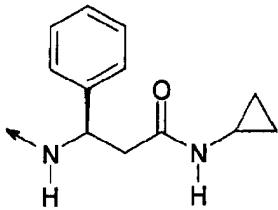
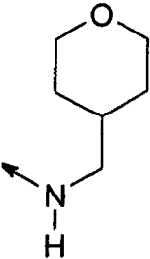
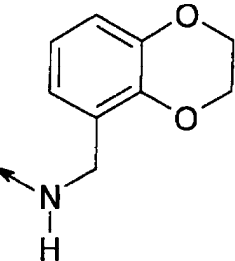
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	67		431	8.44 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.42-7.27 (5H, m), 7.05-7.01 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.61 (1H, dt), 4.57-4.48 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.77 (1H, tt), 3.07 (1H, tt), 2.89-2.79 (2H, m), 2.12 и 2.09 (3H, 2 x s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.60-0.52 (1H, m)
	68		391	9.93 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.78-7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.09 (1H, dt), 6.84 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.76 (1H, dt), 6.72 (1H, d), 4.56-4.36 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
	69		458	8.42 (2H, m), 7.99 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 2.90-2.79 (2H, m), 2.16 (3H, s), 0.73-0.64 (4H, m), 0.60-0.52 (4H, m)
	70		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.03 (2H, d), 6.87 (1H, d), 6.71-6.65 (3H, m), 3.58-3.41 (2H, m), 2.90-2.70 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

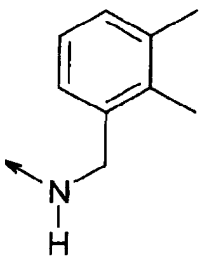
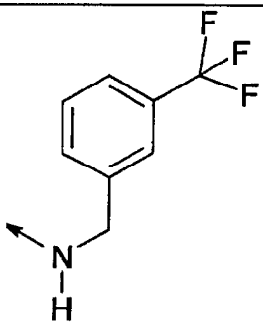
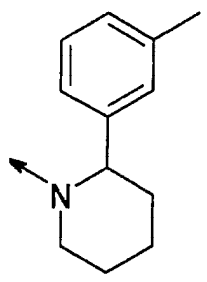
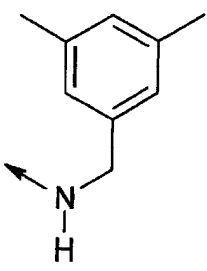
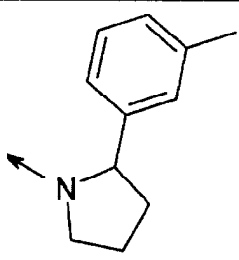
5 10	71		405	9.26 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.67-6.63 (2H, m), 6.60 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.90-2.76 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
15 20	72		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.20-7.07 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.59-3.44 (2H, m), 2.96-2.79 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
25 30	73		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.03 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.61-3.47 (2H, m), 2.93-2.78 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
35 40	74		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.11 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.62-3.45 (2H, m), 2.91-2.77 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
45 50	75		447	8.45 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.74 и 7.68 (1H, 2 x d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.20 (2H, m), 7.18-7.06 (2H, m), 6.95 и 6.91 (1H, 2 x d), 6.76 и 6.71 (1H, 2 x d), 4.95 (1H, br) 3.87-3.73 (1H, br), 3.70-3.56 (1H, br), 3.02-

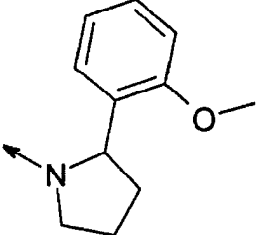
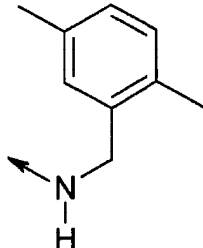
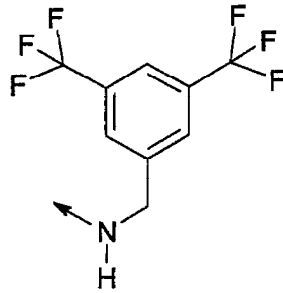
			2.71 (3H, m), 2.13 и 2.11 (3H, 2 x s), 1.92-1.75 (3H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
76		353	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, d), 3.75-3.62 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.66-1.50 (6H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
77		488	8.52 и 8.38 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.50 и 7.49 (1H, 2 x d), 7.40-7.16 (5H, m), 6.76 и 6.75 (1H, 2 x d), 6.66 (1H, d), 5.16 (1H, m), 3.73-3.51 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.44-2.18 (8H, m), 2.12 и 2.08 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
78		419	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.21 (1H, dt), 7.12 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.61-4.44 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.36 (1H, t), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
79		443	8.46 (1H, d), 7.99 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.49-7.42 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.80 (1H, d), 4.69 (1H, d), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m)

5 10	80		405	8.44 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.75 и 7.73 (1H, 2 x d), 7.52-7.47 (1H, m), 7.46-7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 и 6.77 (1H, 2 x d), 6.70 и 6.69 (1H, 2 x d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 и 2.09 (3H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
15 20	81		405	8.44 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.75 и 7.73 (1H, 2 x d), 7.52-7.47 (1H, m), 7.46-7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 и 6.77 (1H, 2 x d), 6.70 и 6.69 (1H, 2 x d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 и 2.09 (3H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
25 30	82		472	8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.96-7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 и 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.39-7.27 (4H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.80 и 6.79 (1H, 2 x d), 6.69 и 6.69 (1H, 2 x d), 5.43-5.34 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61-2.49 (1H, m), 2.13 и 2.08 (3H, 2 x s), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (4H, m), 0.30-0.15 (2H, m)
40 45 50	83		419	8.44 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.90-7.77 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.43-7.35 (2H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.66 и 6.65 (1H, 2 x d), 5.18 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 2.85 (1H, m),

			2.13 и 2.07 (3H, 2 x s), 2.15-1.87 (2H, m), 0.74-0.62 (2H, m), 0.61-0.48 (2H, m)
5			
10	84		439
15			8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 8.23 (1H, m), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.78-7.69 (2H, m), 7.65-7.44 (5H, m), 6.78 и 6.75 (1H, 2 x d), 6.69 и 6.68 (1H, 2 x d), 5.95 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.14 и 2.08 (3H, 2 x s), 1.64 и 1.63 (3H, 2 x d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
20			
25	85		403
30			8.44 и 8.38 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.71 и 7.61 (1H, 2 x s), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.26-7.17 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.91 (1H, q), 2.84 (1H, m), 2.13 (3H, 2 x s), 2.04-1.90 (1H, m), 1.88-1.73 (1H, m), 0.86 (3H, t), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
35			
40	86		415
45			8.45-8.37 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.68 и 7.58 (1H, 2 x s), 7.44 и 7.36 (1H, 2 x d), 7.29-7.23 (3H, m), 7.19-7.06 (3H, m), 6.87-6.78 (1H, m), 6.71 и 6.68 (1H, d), 5.70 (1H, br), 4.10 (1H, br), 3.83 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.41-2.27 (1H, m), 2.1 (1H, s), 1.93-1.64 (6H, m), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
50	87		489
			8.47 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.90-7.78 (2H, m), 7.72 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.51-7.41 (3H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.84 и 6.83

			(1H, 2 x d), 6.71 и 6.70 (1H, 2 x d), 5.54-5.40 (1H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.10 и 2.07 (3H, 2 x s), 1.28 и 1.27 (9H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
88		325	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 2.92-2.71 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.78-0.45 (8H, m)
89		472	8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.96-7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 и 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.39-7.27 (4H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.80 и 6.79 (1H, 2 x d), 6.69 и 6.69 (1H, 2 x d), 5.43-5.34 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61-2.49 (1H, m), 2.13 и 2.08 (3H, 2 x s), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (4H, m), 0.30-0.15 (2H, m)
90		383	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.84 (2H, dd), 3.30-3.09 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01-1.82 (1H, m), 1.57 (2H, d), 1.27-1.10 (2H, m), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
91		433	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.50 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.77-6.65 (4H, m), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 4.35-4.21 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)

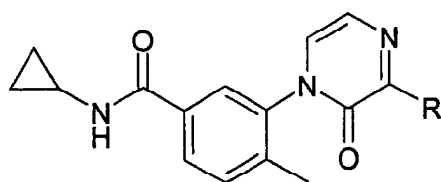
5 10	92		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.09-6.97 (3H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
15 20	93		443	8.43 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.72-7.52 (4H, m), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
25 30	94		443	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.75 и 7.71 (1H, 2 x s), 7.46 (1H, t), 7.27-6.90 (5H, m), 6.16 и 6.05 (1H, 2 x br s), 4.47 (1H, t), 2.98 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.38-2.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.13 и 2.02 (3H, 2 x s), 1.97-1.80 (1H, m), 1.72-1.37 (4H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
35 40	95		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.79 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.93 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.52 (1H, dd), 4.40 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (6H, d), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
45 50	96		429	8.45-8.37 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.68 и 7.59 (1H, 2 x s), 7.44 и 7.37 (1H, 2 x d), 7.19-7.08 (1H, m), 7.01-6.76 (4H, m), 6.71 и 6.68 (1H, 2 x d), 5.81-5.55 (1H, br), 4.18-

			3.97 (1H, br), 3.93-3.72 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.29-2.21 (2H, m), 2.26 и 2.25 (3H, 2 x s), 2.08 (1H, s), 1.92-1.66 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.54 (2H, m)
97		445	8.43-8.38 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.69 и 7.59 (1H, 2 x s), 7.44 и 7.36 (1H, 2 x d), 7.19-7.11 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.87-6.77 (3H, m), 6.68 и 6.66 (1H, 2 x d), 6.05-5.89 (1H, br), 4.21-4.05 (1H, br), 3.80 (1H, br), 3.80 и 3.79 (3H, 2 x s), 2.84 (1H, m), 2.30-2.13 (2H, m), 2.09 (1H, s), 1.93-1.81 (2H, m), 1.80-1.63 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.55 (2H, m)
98		403	8.45 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.08-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
99		511	8.44 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.03 (2H, s), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.80-4.57 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

a) ^1H ЯМР в CDCl_3

b) Также включен как пример 50

Таблица 3



5

10

15

20

25

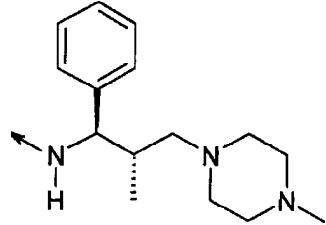
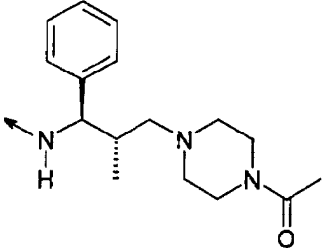
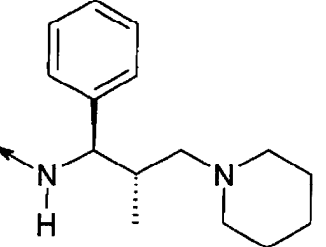
30

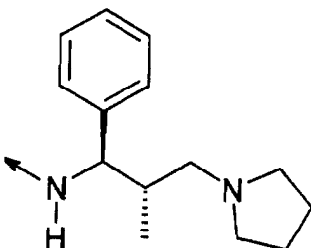
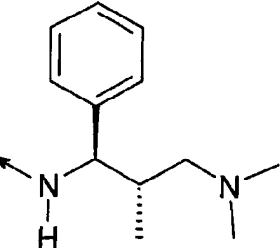
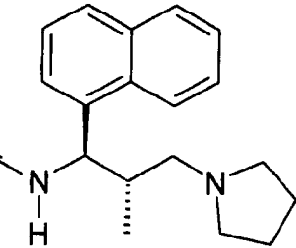
35

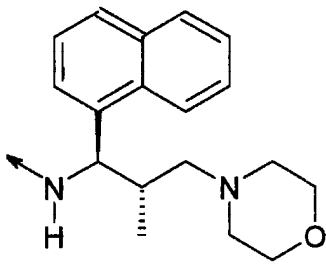
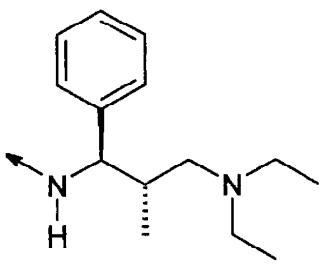
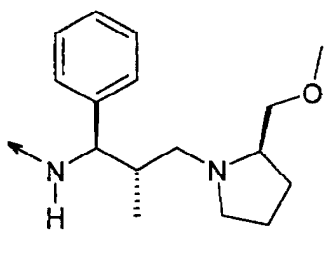
40

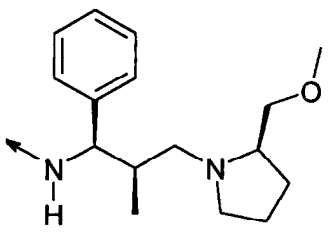
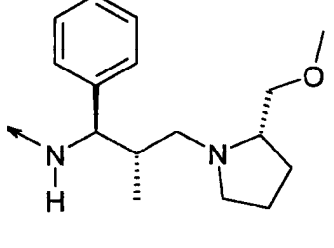
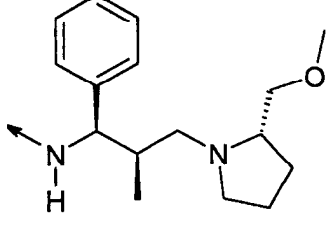
45

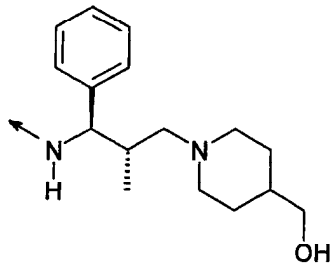
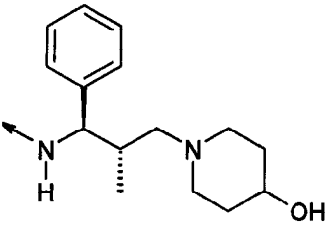
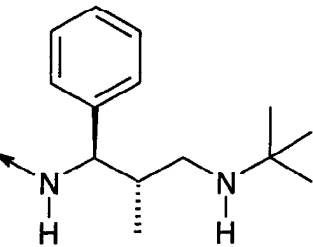
50

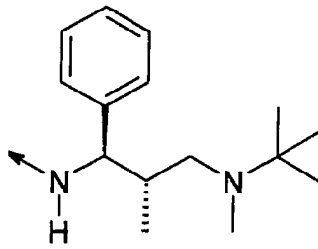
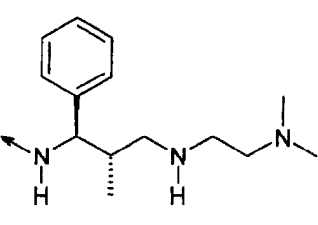
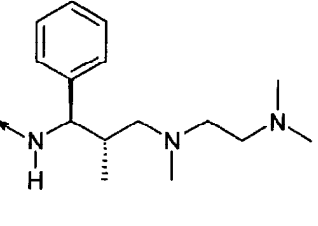
Пример	R	MS [M+H] + m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
139		515	8.78 и 8.69 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.38-7.29 (5H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 6.75 и 6.74 (1H, 2 x d), 6.641 и 6.635 (1H, 2 x d), 5.03 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.46-2.29 (2H, m), 2.20-2.13 (8H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.93-1.83 (1H, m), 0.80 (3H, d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
140		543	9.32 и 9.17 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.735 и 6.73 (1H, 2 x d), 6.64 (1H, d), 5.08 (1H, dd), 3.67-3.43 (5H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.37-2.13 (5H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 2.01-1.94 (1H, m), 1.96 и 1.955 (3H, 2 x s), 0.79 и 0.78 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
141		500	9.32 и 9.21 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.74 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 2.89-2.80 (1H, m), 2.58-2.41 (1H, m), 2.30-2.16 (2H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.75-1.63 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.44-1.31

			(2H, m), 0.77 и 0.76 (3H, 2 x d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.60-0.51 (2H, m)
5			
10	142		486
15			9.17 и 9.00 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.38-7.28 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.73 и 6.72 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.61-2.30 (4H, m), 2.11 и 2.04 (3H, 2 x s), 2.05-1.99 (1H, m), 1.82-1.64 (4H, m), 0.83-0.76 (3H, m), 0.73-0.63 (3H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
20			
25	143		460
30			8.80 и 8.62 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.37-7.20 (5H, m), 6.735 и 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.03 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.49-2.32 (2H, m), 2.15-2.04 (9H, m), 1.97-1.90 (1H, m), 0.81 и 0.79 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
35			
40	144		536
45			8.49 и 8.26 (1H, 2 x d), 8.46 и 8.41 (1H, 2 x d), 8.39 (1H, d), 7.94 (1H, dt), 7.86 (1H, d), 7.77 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.63-7.45 (5H, m), 6.71 и 6.69 (1H, 2 x d), 6.64 и 6.63 (1H, 2 x d), 6.12 (1H, m), 2.59-2.38 (6H, m), 2.23-2.15 (1H, m), 2.13 и 2.04 (3H, 2 x s), 1.82-1.68 (4H, m), 0.82 и 0.80 (3H, 2 x d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)

5 10 15	145		552	8.49-8.18 (3H, m), 7.95 и 7.87 (1H, 2 x d), 7.83 (1H, d), 7.77 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.63-7.45 (5H, m), 6.71 и 6.70 (1H, 2 x d), 6.65 и 6.64 (1H, 2 x d), 6.21-6.11 (1H, m), 3.77-3.58 (5H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.41-2.24 (5H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 2.13 и 2.05 (3H, 2 x s), 0.80 и 0.78 (3H, 2 x d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
20 25 30	146		488	8.69 и 8.63 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.73 и 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 6.732 и 6.727 (1H, 2 x d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.64-2.30 (5H, m), 2.28-2.13 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 2.10 и 2.05 (3H, 2 x s), 0.99-0.90 (6H, m), 0.81 (3H, t), 0.73-0.64 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
35 40 45 50	147		530	9.00 и 8.97 (1H, 2 x d), 8.47 и 8.42 (1H, 2 x d), 7.86 и 7.72 (1H, 2 x d), 7.71 и 7.49 (1H, 2 x d), 7.38-7.30 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.72 и 6.71 (1H, 2 x d), 6.63 и 6.62 (1H, 2 x d), 5.20-5.11 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 3.22 и 3.21 (3H, 2 x s), 2.92-2.80 (2H, m), 2.58-2.31 (3H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.11 и 2.07 (3H, 2 x s), 2.00 (1H, d), 1.88-1.70 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 0.74 (3H, d), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)

5 10 148		530 8.44 и 8.37 (1H, 2 x d), 8.31 и 8.13 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, 2 x dt), 7.75 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.44-7.37 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 6.77 и 6.75 (1H, 2 x d), 6.65 и 6.63 (1H, 2 x d), 4.80-4.70 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 3.20 и 3.20 (3H, 2 x s), 3.17-3.10 (1H, m), 3.06-2.99 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.66-2.54 (1H, m), 2.30-2.10 (2H, m), 2.12 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.85-1.73 (1H, m), 1.70-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 0.744 и 0.734 (3H, 2 x d), 0.71-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
25 30 149		530 8.45 и 8.39 (1H, 2 x s), 8.18 и 7.94 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, d), 7.76 и 7.70 (1H, 2 x s), 7.52-7.45 (1H, m), 7.43-7.29 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 6.81-6.74 (1H, m), 6.69-6.62 (1H, m), 4.98-4.87 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.18-3.08 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.60-2.34 (4H, m), 2.21-1.96 (2H, m), 2.13 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.86-1.71 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.53-1.40 (1H, m), 0.90 (3H, s), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
40 45 150		530 9.02-8.95 (1H, m), 8.50-8.35 (1H, m), 7.90-7.83 (1H, m), 7.74-7.66 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 7.44-7.16 (5H, m), 6.76-6.58 (2H, m), 4.73 и 4.58 (1H, 2 x m), 3.43-3.31 (1H, m), 3.26-3.11 (4H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.93-2.79 (1H, m), 2.6-2.4 (2H, m), 2.30-2.02 (5H, m),

			1.88-1.59 (3H, m), 1.52-1.38 (1H, m), 0.78-0.62 (5H, m), 0.61-0.48 (2H, m)
5 10 15 20	151		530 9.08 и 8.87 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.37-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 4.36 (1H, t), 3.18 (2H, t), 3.14-3.00 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.12 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.96-1.84 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.69-1.54 (2H, m), 1.50-1.37 (1H, m), 1.36-1.21 (2H, m), 0.80 и 0.78 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
25 30 35	152		516 9.18 и 9.06 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 3.52-3.41 (1H, m), 2.93-2.78 (2H, m), 2.62-2.37 (2H, m), 2.25-2.00 (1H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.98-1.45 (6H, m), 0.78 и 0.77 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
40 45 50	153		488 9.14 и 9.09 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.48 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.40-7.27 (4H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.74-6.68 (1H, m), 6.63-6.58 (1H, m), 5.11-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.40-2.27 (2H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.10 и 2.06 (3H, 2 x s), 1.01 (9H, s), 0.83 и 0.82 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

			m)
5 10 15	154		502 8.47 и 8.41 (1H, 2 x d), 8.08, 7.83 и 7.87 (2H, 3 x d), 7.75 и 7.73 (1H, 2 x s), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.28 (4H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.66 и 6.65 (1H, 2 x d), 5.14 и 5.05 (1H, 2 x dd), 2.90-2.79 (1H, m), 2.41-2.20 (2H, m), 2.14, 2.11, 2.09 и 2.07 (6H, 4 x s), 2.04-1.95 (1H, m), 0.96 и 0.94 (9H, 2 x s), 0.84 и 0.81 (3H, 2 x d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
20 25 30	155		503 8.69 и 8.54 (1H, 2 x d), 8.44 и 8.38 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.47 (2 x d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.41-7.28 (4H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.75 и 6.74 (1H, 2 x d), 6.63 и 6.62 (1H, 2 x d), 5.03 (1H, dd), 2.90-2.78 (1H, m), 2.42-2.22 (7H, m), 2.12 и 2.05 (3H, 2 x s), 2.09 (6H, s), 0.84 (3H, d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
35 40 45	156		517 8.59 и 8.55 (1H, 2 x d), 8.46 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, d), 7.74 и 7.72 (1H, 2 x d), 7.50 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.40-7.29 (5H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 6.751 и 6.747 (1H, 2 x d), 6.65 (1H, d), 5.11-5.03 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.45-2.28 (6H, m), 2.20, 2.18, 2.13, 2.11, 2.10 и 2.07 (12H, 6 x s), 2.04-1.96 (1H, m), 0.81 (3H, d), 0.74-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

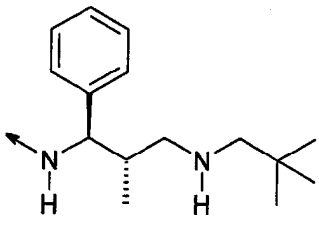
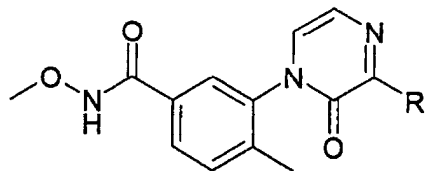
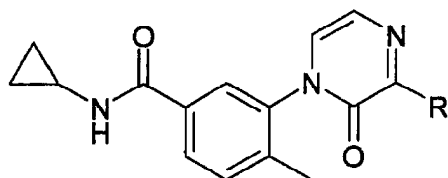
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	157	 The chemical structure shows a benzene ring attached to a chiral center (C1). C1 is also bonded to an NH group (with an arrow pointing to the H) and a CH group (with a dashed bond to the H). This CH group is bonded to a CH2 group, which is in turn bonded to an NH group. This NH group is bonded to a CH2 group, which is finally bonded to a tert-butyl group (C(CH3)3).	502	8.48-8.36 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7. (1H, 2 x d), 7.40-7.28 (4H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.63 и 6.62 (1H, 2 x d), 5.11-5.03 (1H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.41-2.02 (5H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 0.88 (9H, s), 0.85 (3H, d), 0.74-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
---	-----	--	-----	---

Таблица 4

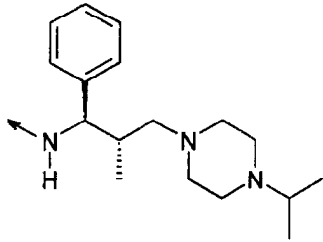
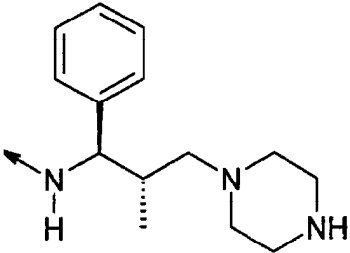


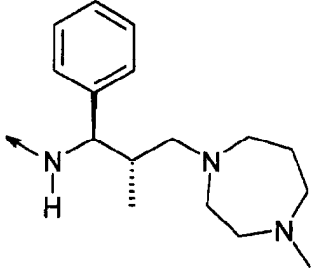
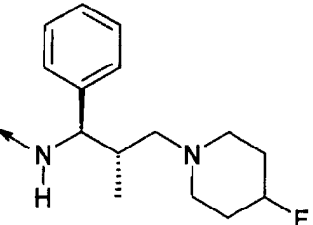
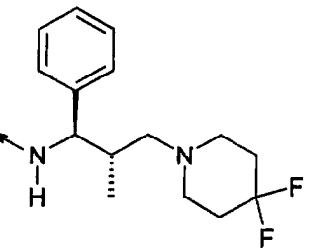
Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
159		476	11.84 и 11.76 (1H, 2 x s), 9.46-9.29 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.69 и 7.64 (1H, 2 x s), 7.60-7.22 (5H, m), 6.84 и 6.83 (1H, 2 x d), 6.76 и 6.75 (1H, 2 x d), 5.23-5.09 (1H, m), 3.71 и 3.68 (3H, 2 x s), 3.64-3.48 (2H, m), 3.19-2.77 (3H, m), 2.65-2.54 (1H, m), 2.16 и 2.08 (3H, 2 x s), 2.01-1.78 (5H, m), 1.06 и 1.05 (3H, 2 x d)
160		492	9.24 и 9.09 (1H, 2 x d), 7.79 (1H, d), 7.65 и 7.61 (1H, 2 x d), 7.52 и 7.51 (1H, 2 x d), 7.38-7.21 (6H, m), 6.73 (1H, d), 6.643 и 6.639 (1H, 2 x d), 5.07 (1H, dd), 3.81-3.59 (4H, m), 3.71 и 3.69 (3H, 2 x s), 2.35-2.22 (3H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 2.12 и 2.07 (3H, 2 x s), 1.98 (1H, dd), 0.79 и 0.78 (3H, 2 x d)
161		542	11.81 и 11.75 (1H, 2 x s), 8.49-8.18 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70-7.48 (6H, m), 6.72 и 6.70 (1H, 2 x d), 6.65 и 6.645 (1H, 2 x d), 6.21-6.13 (1H, m), 3.75-3.60 (4H, m), 3.71 и (3H, 2 x s), 2.61-2.42 (4H, m), 2.42-2.26 (2H, m), 2.14 и 2.06 (3H, 2 x s), 2.07 (1H, m), 0.80 и 0.78 (3H, 2 x d)

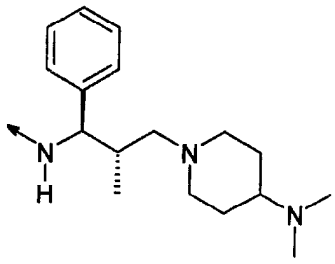
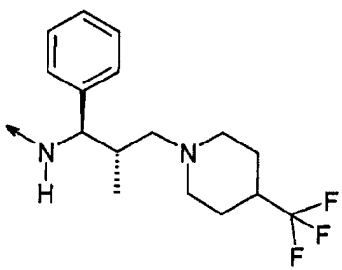
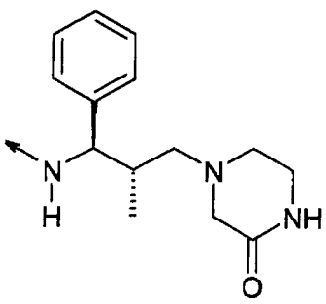
Таблица 5

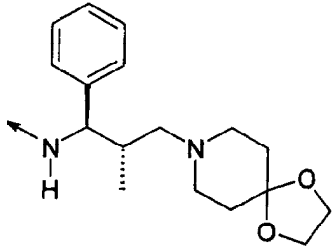
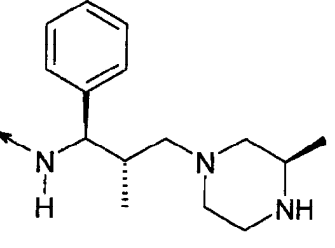
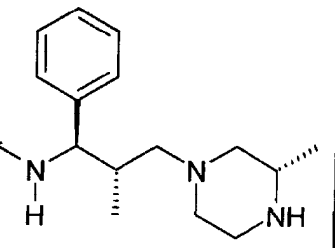


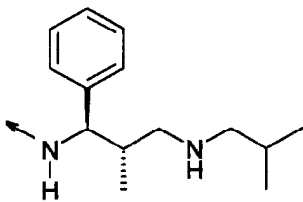
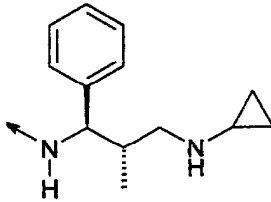
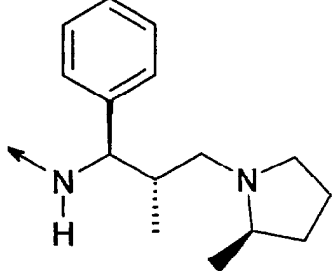
Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆ или как указано)
170		514	9.09 и 8.87 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.37-7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.03 (1H, m),

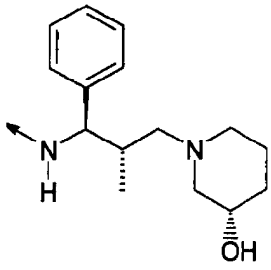
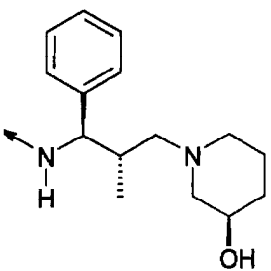
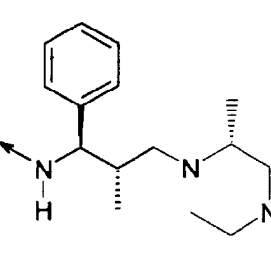
			3.10-2.96 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.75-2.66 (1H, m), 2.53-2.40 (1H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 2.12 и 2.06 (3H, s), 1.96-1.84 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.63-1.42 (3H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.85 (3H, d), 0.79 и 0.78 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
171		543	8.90 и 8.65 (1H, 2 x d), 8.44 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.88-7.82 (1H, dt), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.37-7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 и 6.63 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.64-2.19 (7H, m), 2.36-2.20 (2H, br m), 2.17-2.03 (1H, m), 2.13 и 2.06 (3H, 2 x s), 1.98-1.90 (1H, m), 0.92 (6H, d), 0.81 и 0.79 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
172		501	9.32 и 9.19 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.39-7.20 (5H, m), 6.72 и 6.71 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 2.91-2.69 (m, 5H), 2.25-2.04 (3H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.95-1.88 (1H, m), 0.78 и 0.76 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

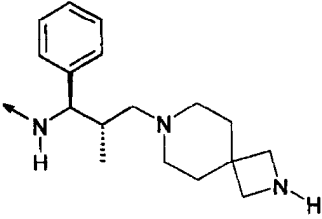
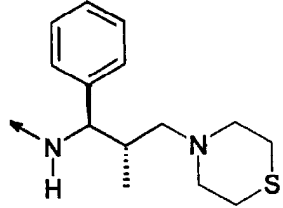
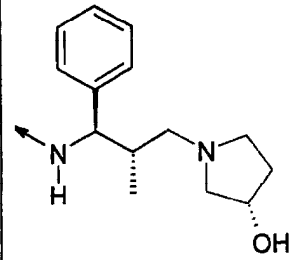
5 10 15 173		506	8.89 и 8.72 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.735 и 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 (1H, d), 5.13-5.04 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.75-2.50 (7H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.27-2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12 и 2.06 (3H, 2 x s), 1.84-1.71 (2H, m), 0.79 и 0.77 (3H, 2 x d), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
20 25 30 174		518	9.31 и 9.19 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.39-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.04 (1H, m), 4.71 (1H, d), 2.91-2.78 (1H, m), 2.73-1.71 (11H, m), 2.11 и 2.05 (3H, s), 0.78 и 0.77 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
35 40 45 175		536	9.25 и 9.08 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.39-7.22 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.04 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.76-1.95 (11H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 0.79 и 0.78 (3H, 2 x d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

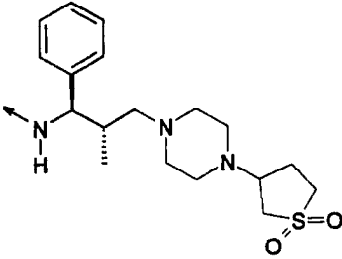
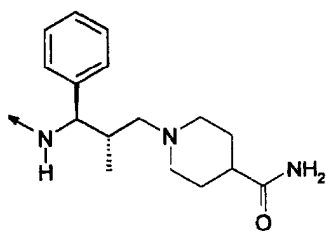
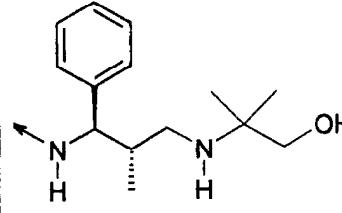
5 10 15	176		543	9.21 и 9.01 (1H, d), 8.44 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.88-7.82 (1H, m), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.46 (1H, 2 x d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.16-3.01 (1H, m), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.12, 2.10, 2.10 и 2.06 (9H, 4 x s), 2.19-1.49 (10H, m), 0.78 и 0.77 (3H, 2 x d), 0.71-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
20 25	177		568	8.95 и 8.67 (1H, 2 x d), 8.44 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.85 (1H, dd), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 3.23-3.08 (1H, m), 2.89-2.78 (2H, m), 2.57-1.54 (10H, m), 2.12 и 2.06 (3H, 2 x s), 0.82 и 0.79 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
30 35 40 45	178		515	8.69 и 8.53 (1H, 2 x d), 8.46 и 8.40 (1H, 2 x d), 7.85 (1H, d), 7.75-7.68 (2H, m), 7.48 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.39-7.22 (5H, m), 6.75 и 6.74 (1H, 2 x d), 6.65 и 6.64 (1H, 2 x d), 5.11-5.03 (1H, m), 3.46-3.34 (1H, m), 3.21-3.10 (1H, m), 3.00-2.70 (4H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.11 и 2.04 (3H, 2 x s), 2.08-2.00 (1H, m), 0.83 и 0.82 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

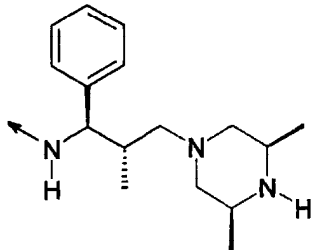
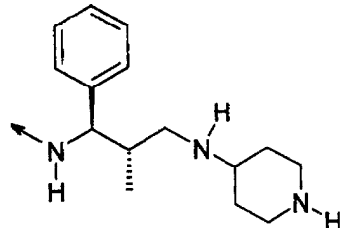
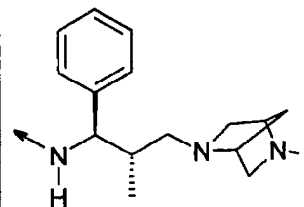
5 10 15 179		558 9.34 и 9.22 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.73 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.715 и 6.713 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.82 (4H, d), 2.89-2.78 (1H, m), 2.71-2.54 (1H, m), 2.42-2.25 (2H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.88-1.77 (3H, m), 1.75-1.64 (3H, m), 0.77 и 0.76 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
20 25 30 180		515 9.30 и 9.20 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.715 и 6.711 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.08-2.71 (4H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.94-1.78 (4H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 0.88 и 0.87 (3H, 2 x d), 0.78 и 0.76 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)
40 45 50 181		515 9.30 и 9.20 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.69 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.715 и 6.711 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.08-2.71 (4H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.94-1.8 (3H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 0.88 и 0.87 (3H, 2 x d), 0.78 и

			0.76 (3H, 2 x d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)
182		488	8.61 и 8.52 (1H, 2 x d), 8.45 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.47 (1H, 2 x d), 7.40-7.19 (5H, m), 6.74 и 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 и 6.62 (1H, 2 x d), 5.09-5.02 (1H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.35-2.13 (5H, m), 2.11 и 2.05 (3H, 2 x s), 1.81-1.59 (2H, m), 0.90-0.81 (9H, m), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
183		472	8.46 и 8.39 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, 2 x d), 7.75 и 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 и 7.48 (1H, 2 x d), 7.46-7.21 (5H, m), 6.78 и 6.77 (1H, 2 x d), 6.68 и 6.67 (1H, 2 x d), 5.09-5.01 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.67-2.57 (1H, m), 2.53-2.2 (3H, m), 2.13 и 2.06 (3H, 2 x s), 0.99-0.89 (3H, m), 0.74-0.63 (2H, m), 0.61-0.41 (6H, m)
184		500	8.46-8.36 (m, 1H), 8.29-8.07 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H), 0.72-0.64

			(m, 2H), 0.58-0.50 (m, 2H)
5 10 15 20	185		516 9.39-9.30 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.64- 6.61 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.55- 2.45 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.71- 1.63 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 3H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
25 30 35 40	186		516 9.26 (dd, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31- 7.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.89- 2.73 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.10- 0.97 (m, 1H), 0.80-0.73 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)
45 50	187		515 8.47-8.38 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.27- 7.20 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.27-

			2.16 (m, 2H), 2.06 (d, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 3H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)
188		541	9.05-8.57 (m, 2H), 8.51-8.36 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.20 (m, 7H), 7.11-6.94 (m, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 5.20-5.04 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.05-2.60 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 5H), 2.03-1.79 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)
189		518	δ (CD ₃ OD) 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 3.72-3.34 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 4H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.19 (d, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)
190		502	9.18 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 5H), 1.62-1.53 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)

191		619	δ (CD ₃ OD) 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.87-2.60 (m, 7H), 2.59-2.24 (m, 6H), 2.22-2.12 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.64-0.57 (m, 2H)
192		543	8.78-8.56 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 5H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 3H), 0.82-0.74 (m, 3H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)
193		504	9.09-8.94 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.89-0.87

			(m, 3H), 0.82-0.78 (m, 3H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)
5 10 15 20	194		529 9.44-8.84 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24-8.13 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 6H), 0.79-0.74 (m, 3H), 0.73-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
25 30 35	195		515 δ (CD ₃ OD) 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 26.7 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.23-2.99 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 5H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 3H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.66-0.57 (m, 2H)
40 45 50	196		527 9.61-9.15 (m, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 5H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.06-4.86 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.90-2.56 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 3H), 2.05 (d, J = 20.5 Гц, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.60-1.51

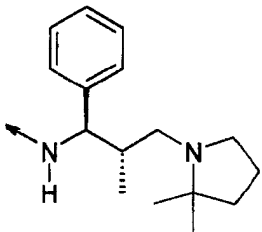
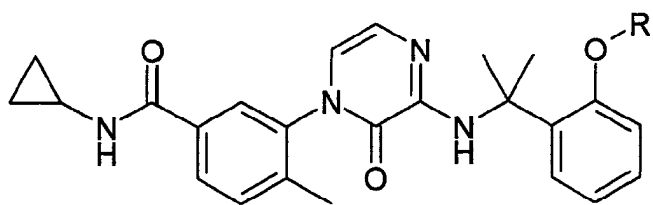
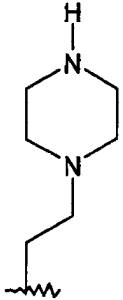
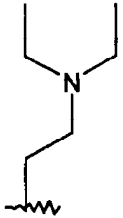
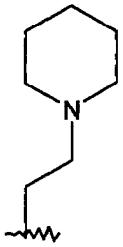
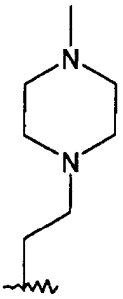
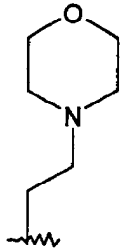
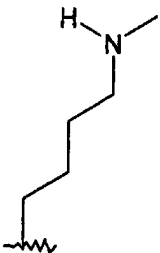
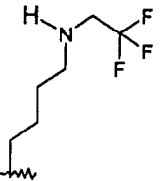
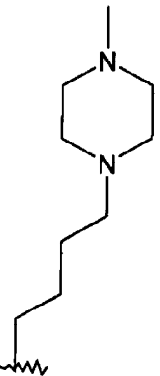
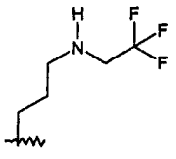
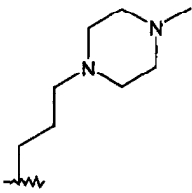
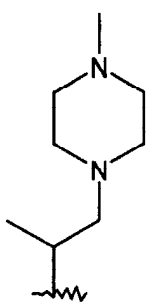
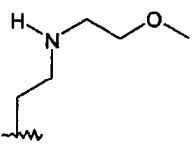
			(m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.77-0.73 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H)
197		514	9.06-8.52 (m, 1H), 8.46-8.33 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 5.15-4.50 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.03-0.62 (m, 11H), 0.57-0.48 (m, 2H)

Таблица 6



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
199		531	8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.68-6.58 (m, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.73-0.63 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)
200		517	8.47-8.38 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.92 (t, 6H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)
201		530	8.43 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 6.68-6.57 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.52-1.28 (m, 6H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)
202		545	8.44-8.36 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 3H), 6.67-6.56 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.45-2.17 (m, 8H), 2.13-2.03 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.56-

			0.49 (m, 2H)
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	203 	532	8.44 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73-0.66 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)
	204 	504	8.53-8.44 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01-6.86 (m, 3H), 6.74-6.59 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.61-0.51 (m, 2H)
	205 	572	8.48-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.71-6.57 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)
	206 	573	8.50-8.42 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.02-6.87 (m, 3H), 6.75-6.60 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 10H), 2.17-2.09 (m, 6H), 1.89-1.82 (m, 6H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.62-1.52 (m,

			2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)
5 10 15	207		558 8.48-8.38 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.71-6.60 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 7H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.58-0.47 (m, 2H)
20 25	208		559 8.44-8.37 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.45-2.16 (m, 10H), 2.15-2.05 (m, 6H), 1.91-1.81 (m, 8H), 0.73-0.63 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)
30 35 40	209		559 8.45-8.40 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.64 (ddd, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.36-2.25 (m, 6H), 2.11 (t, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.12 (dd, 3H), 0.69 (dd, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
45 50	210		520 8.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.60-0.49

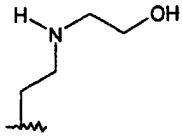
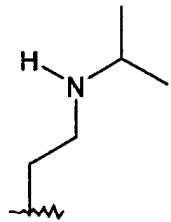
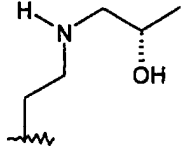
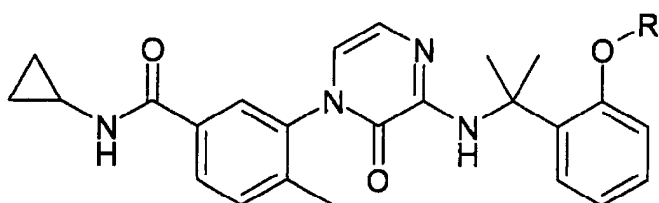
			(m, 2H)
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	211		506 8.45-8.39 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, 6H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.61-0.50 (m, 2H)
	212		504 8.44-8.40 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.57-0.52 (m, 2H)
	213		520 8.48 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.67-3.53 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)

Таблица 7



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
215		474	8.49-8.41 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 3H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)
216		488	8.55-8.42 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.03-2.59 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 8H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)

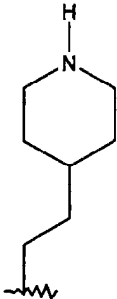
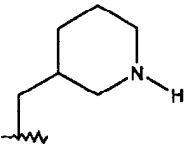
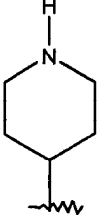
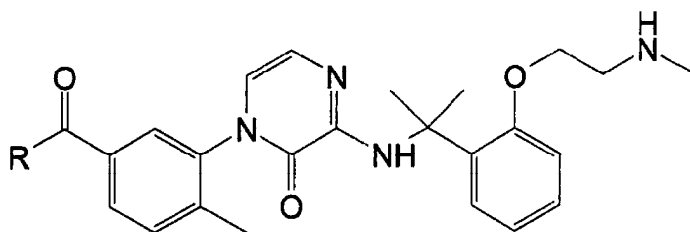
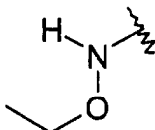
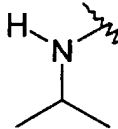
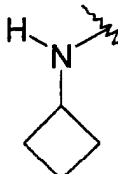
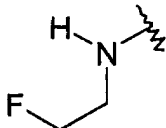
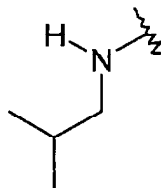
5 10 217		530	8.49-8.42 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.67-6.56 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H)
15 20 218		516	8.48-8.40 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.37-1.14 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
25 30 35 219		502	8.46-8.41 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 8H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)

Таблица 8



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
221		476	7.64 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.62 (ddd, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.27-2.25 (m, 3H), 2.11-

			2.06 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.06 (td, 2H)
222		480	7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.92 (q, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)
223		478	8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.67 (dd, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.15 (d, 6H)
224		490	8.64 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.98 (q, 2H), 6.67 (dd, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.72-1.61 (m, 2H)
225		482	8.73 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, 6H)
226		492	8.47 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.09-3.91 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.09 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.20-1.09 (m, 6H)

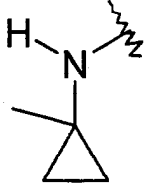
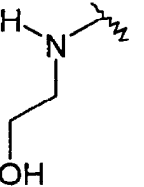
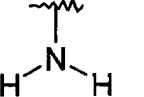
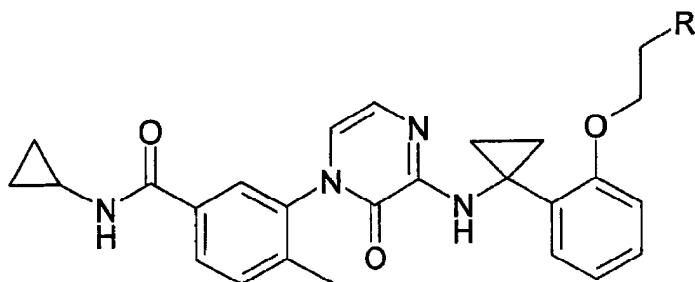
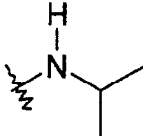
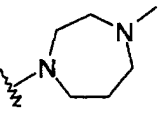
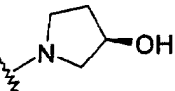
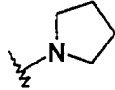
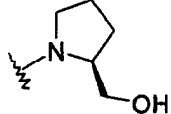
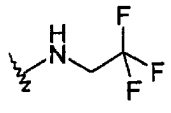
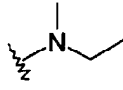
5 10 15 20 25	227		490	8.66 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.64 (dd, 2H), 3.96 (dtd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.73-0.70 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H)
10 15 20 25	228		480	8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31-3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)
20 25 30 35 40 45 50	229		436	7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (t, 2H), 6.65 (q, 2H), 3.96 (ddd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, 6H)

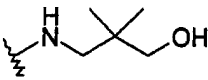
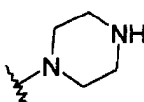
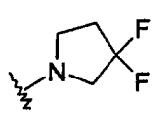
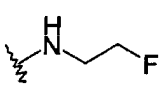
Таблица 9

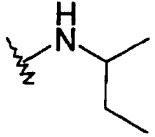
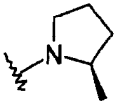
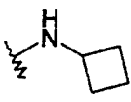
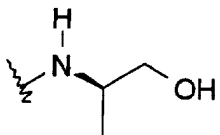


Пример	R	MS [M+H] + m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆ , если не указано)
231		518	8.37-8.32 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.47 (2H, t), 7.36 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.90-6.81 (3H, m), 6.70 (1H, d), 4.06 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.18 (3H, s), 2.99-2.91 (1H, m), 2.87-2.69 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.27-1.10 (6H, m), 0.73-0.61 (2H, m), 0.56-0.46 (2H, m)
232		573	δ (CD ₃ OD) 7.81 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.29-1.15 (m, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H).
233		504	8.35 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52-7.43 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.06 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.88-2.75 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06

			(3H, s), 1.22-0.98 (6H, m), 0.71-0.61 (2H, m), 0.57-0.47 (2H, m)
234		502	8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 2H), 0.98 (d, 6H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.56-0.46 (m, 2H)
235		557	δ (CD3OD) 7.79 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.32-1.05 (m, 5H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)
236		530	δ (CD3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.04-2.85 (m, 4H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.95-0.81 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)
237		488	δ (CD3OD) 7.80 (d, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.95-6.82 (m, 2H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 6H), 2.12-2.05 (m, 3H), 1.32-1.07 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)

5 10	238		514	δ (CD ₃ OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)
15 20 25	239		544	δ (CD ₃ OD) 7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 4H), 0.92-0.84 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)
30 35 40	240		542	δ (CD ₃ OD) 7.91-7.86 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)
45 50	241		502	δ (CD ₃ OD) 7.81 (d, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 3.77-3.59 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53-1.11 (m, 9H),

			0.78 (d, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H)
242		546	δ (CD ₃ OD) 7.90 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)
243		529	δ (CD ₃ OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (t, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.25-1.08 (m, 6H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)
244		550	δ (CD ₃ OD) 7.83-7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.70 (t, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H)
245		506	δ (CD ₃ OD) 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.40-

			1.24 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.77 (d, 2H), 0.63-0.54 (m, 2H)
5			
10	246		516
15			9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.94-6.77 (m, 2H), 4.36-4.15 (m, 2H), 3.57-3.33 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.51-1.19 (m, 4H), 1.06-0.87 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 3H), 0.68-0.50 (m, 4H)
20	247		528
25			8.37 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.88-3.29 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.77 (m, 5H), 1.72-1.46 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H)
30			
35	248		514
40			δ (CD ₃ OD) 7.78 (d, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)
45	249		518
50			8.34 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.86-6.81 (2H, m), 6.67 (1H, d), 4.52-4.43 (1H, m), 4.11-3.95 (2H, m), 3.41-3.13 (4H, m), 3.03-2.86 (2H, m), 2.85-

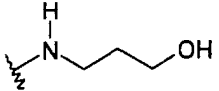
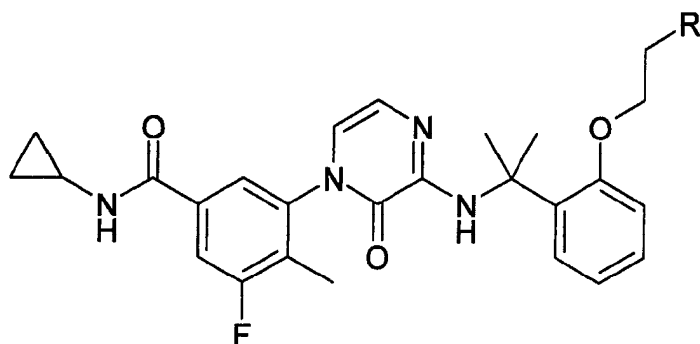
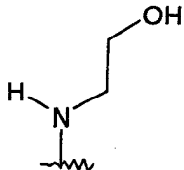
			2.77 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.24-0.96 (2H, m), 0.92 (3H, d), 0.68-0.61 (2H, m), 0.54-0.47 (2H, m)
250		518	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.82 (октет, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.56 (квинтет, 2H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)
251		460	8.33 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.17 (td, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.80 (октет, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)

Таблица 10



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
253		524	8.57-8.44 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 3H), 6.71-6.59 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76-0.64

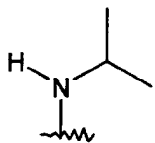
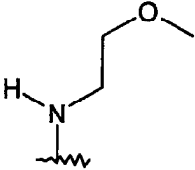
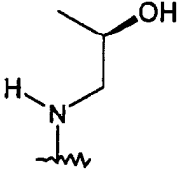
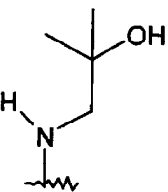
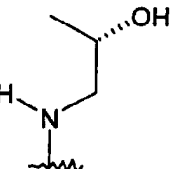
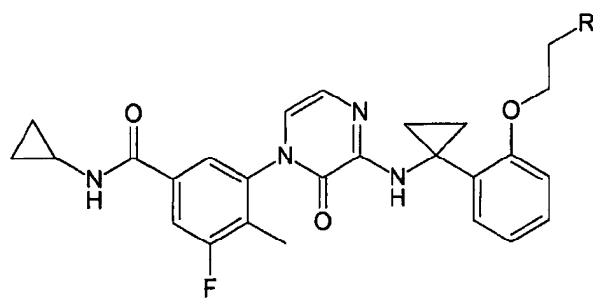
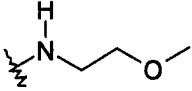
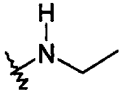
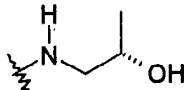
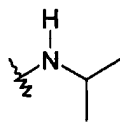
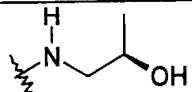
			(m, 2H), 0.60-0.48 (m, 2H)
254		522	8.57-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 6H), 0.96-0.85 (m, 6H), 0.77-0.65 (m, 2H), 0.61-0.50 (m, 2H)
255		538	8.54-8.45 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.72-6.60 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76-0.66 (m, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)
256		538	8.55-8.49 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.99-6.86 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H)
257		552	8.55-8.48 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.72-6.62 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)
258		538	8.56-8.46 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)

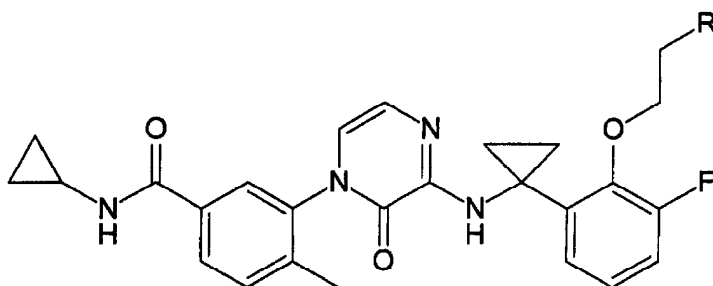
Таблица 11



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
261		536	8.47 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.92-6.83 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.40 (3H, t), 3.00-2.94 (2H, m), 2.90-2.81 (1H, m), 2.76 (2H, t), 1.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.13-0.78 (4H, m), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.49 (2H, m)
262		506	8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.91-6.81 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89-2.78 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.97 (3H, s), 1.25-1.08 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.72-0.63 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m)
263		536	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.22-7.17 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89-6.83 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.41-4.38 (1H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.72-3.63 (1H, m), 2.98-2.91 (2H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.25-1.13 (4H, m), 1.02 (3H, dd), 0.88-0.80 (2H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m)
264		520	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.04 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.88-2.73 (2H, m), 1.96 (3H, d), 1.20-1.16 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.87-0.80 (2H, m), 0.72-0.63 (2H, m), 0.57-0.49 (2H, m)
265		536	8.42 (1H, s), 7.74-7.63 (1H, m), 7.61-7.54 (1H, m), 7.51-7.34 (2H, m), 7.20-7.07 (1H,

			m), 6.96-6.76 (2H, m), 6.74-6.66 (1H, m), 4.45-4.32 (1H, m), 4.08-3.95 (2H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 3.41-3.21 (1H, m), 3.02-2.71 (6H, m), 1.93 (3H, s), 1.27-0.88 (6H, m), 0.73-0.36 (4H, m)
--	--	--	---

Таблица 12



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
284		478	8.54-8.30 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.99 (1H, q), 6.85 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.07-3.99 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.88-2.77 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.27-1.06 (4H, m), 0.73-0.46 (4H, m)
285		522	8.38 (2H, s), 7.88-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.50-7.37 (2H, m), 7.20-7.08 (1H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 6.86 (1H, t), 6.70 (1H, t), 4.49-4.41 (1H, m), 4.16-4.06 (2H, m), 3.55-3.45 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.88-2.79 (1H, m), 2.76-2.65 (2H, m), 2.06 (3H, d), 1.29-1.04 (4H, m), 0.75-0.59 (2H,

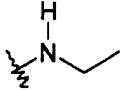
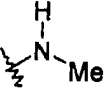
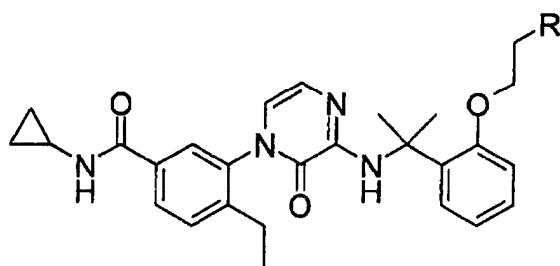
			m), 0.58-0.50 (2H, m)
286		506	8.45-8.34 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.06-6.95 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.17-4.02 (2H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.86-2.81 (1H, m), 2.73-2.58 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.28-1.10 (4H, m), 1.09-0.99 (3H, m), 0.74-0.61 (2H, m), 0.56-0.48 (2H, m)
287		492	8.45 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.04-6.93 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.18-4.02 (2H, m), 2.95-2.78 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.26-1.07 (4H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m)

Таблица 13



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ (DMSO-d ₆)
289		534	8.44 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 2.45 (d, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.69 (d, 2H), 0.56 (s, 2H)
290		504	8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.02-3.89 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
291		520,4	8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.64 (q, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.84 (s,

			3H), 1.82 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
292		476	8.44 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.67-6.62 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)

10

202530354045

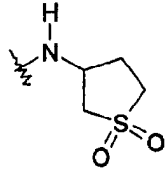
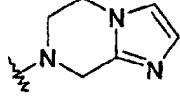
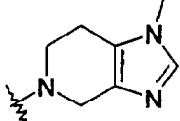
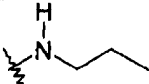
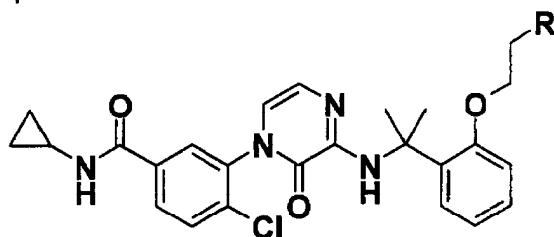
295		578	7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.16-2.97 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.10-0.96 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).
296		566	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.01 (d, 4H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.25-1.03 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)
297		580	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.27-1.03 (m, 4H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H).
298		502	d 7.81 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.32 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 5H), 0.86 (t, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H).

Таблица 15



Пример	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H ЯМР δ(DMSO-d ₆)
331		526	8.66-8.56 (m, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06-6.89 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.82-0.69 (m, 2H), 0.68-0.55 (m, 2H)
332		540	8.65-8.56 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)
333		510	8.68-8.57 (m, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 0.95 (t, 3H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 2H)
334		482	8.58 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 0.77-0.65 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Пример номер	pIC ₅₀ *	Пример номер	pIC ₅₀ *	Пример номер	pIC ₅₀ *	Пример номер	pIC ₅₀ *
1	7,4	83	7,7	165	9,3	247	9,8
2	6,4	84	8,6	166	7,6	248	10
3	6,1	85	6,4	167	9,7	249	9,9
4	6,1	86	8,1	168	9,9	250	9,7
5	5,9	87	7,7	169	9,9	251	10,1
6	6,5	88	6,4	170	8,9	252	10,1
7	6,2	89	7,6	171	8,8	253	10,2
8	6,4	90	6,4	172	9,6	254	10,2
9	6,3	91	7,9	173	9	255	10,2
10	7,3	92	7,6	174	8,9	256	10,5
11	7,6	93	6,9	175	9	257	10,3
12	7	94	7,5	176	8,7	258	10,4
13	7,2	95	7,7	177	9	259	10
14	6	96	8,5	178	8,8	260	10,3
15	7,8	97	8,7	179	8,9	261	10,5
16	6,7	98	7,8	180	9,6	262	10,2
17	6,6	99	7,1	181	9,2	263	10,3
18	8,2	100	7,3	182	9	264	10,1
19	6,6	101	7,4	183	9	265	9,7
20	6,1	102	6,3	184	8,7	266	9,4
21	6,7	103	6,1	185	9,1	267	9,5
22	7	104	7,2	186	9	268	10
23	6,9	105	6,2	187	9,8	269	9,9
24	6,3	106	6,2	188	9,2	270	9,9
25	5,5	107	6,1	189	9,2	271	9,9
26	7,8	108	6,3	190	9	272	8,5
27	6,4	109	7,2	191	9,6	273	9
28	6,2	110	6,7	192	9,2	274	8,7
29	7	111	7,1	193	9,3	275	8,6
30	6,9	112	9,4	194	9,1	276	8,8

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

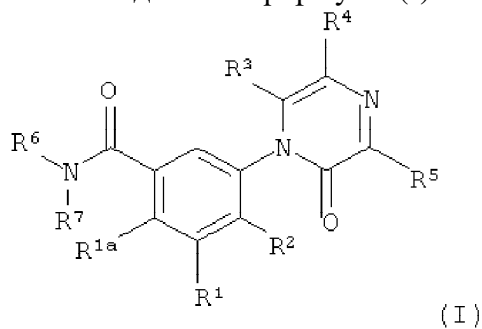
31	7	113	9,8	195	8,8	277	8,5
32	6,8	114	6,6	196	8,9	278	9,9
33	7,5	115	6,9	197	9	279	10,1
34	6,4	116	6,4	198	9,6	280	10,1
35	6,6	117	6,8	199	9,1	281	10,4
36	6,8	118	7,3	200	9,2	282	10,3
37	6,1	119	6,6	201	9,1	283	9,7
38	8,9	120	6,4	202	9,2	284	9,5
39	7,5	121	6	203	8,9	285	9,6
40	6,7	122	5,6	204	9,8	286	9,3
41	7	123	7	205	9	287	9,3
42	6,4	124	6,9	206	9,3	288	8,4
43	7,1	125	6,2	207	8,9	289	8,9
44	7,6	126	8,1	208	9,1	290	8,5
45	6,5	127	7,3	209	8,9	291	8,5
46	8	128	8,2	210	9,5	292	8,4
47	7,2	129	7,7	211	9,6	293	9,5
48	7,5	130	8,2	212	9,6	294	10
49	6,9	131	7,6	213	9,9	295	9,5
50	7	132	7,5	214	9,1	296	9,1
51	7,5	133	6,8	215	9,6	297	9,4
52	6,3	134	8,9	216	9,4	298	10,2
53	7,4	135	9,5	217	9,6	299	10
54	6,5	136	8,6	218	9,1	300	10,3
55	6,5	137	8,1	219	9,3	301	10,1
56	6,4	138	8,9	220	8,3	302	10
57	7,1	139	8,7	221	6,7	303	10,1
58	7	140	8,6	222	9	304	10,2
59	7,2	141	8,8	223	8,1	305	9,9
60	7,3	142	8,8	224	8,4	306	10,1
61	6,3	143	8,8	225	8,2	307	10,3
62	7	144	7,9	226	6,6	308	10,4

63	6,3	145	8,2	227	8,5	309	10,2
64	6,8	146	8,9	228	6,8	310	10
65	7	147	9	229	8,6	311	10,1
66	6,5	148	8,1	230	10	312	9,8
67	6,6	149	8,9	231	9,9	313	9,9
68	7,6	150	7,9	232	9,1	314	10,4
69	6,2	151	9,1	233	9,9	315	10
70	6,8	152	8,9	234	10,3	316	10,4
71	6,8	153	9,2	235	9,7	317	10,1
72	7,2	154	9	236	10	318	8,2
73	7,1	155	9,1	237	9,9	319	8,1
74	6,7	156	8,9	238	9,7	320	9,5
75	7,1	157	9	239	9,6	321	9,7
76	6,8	158	9	240	8,8	322	9,8
77	7,5	159	9,6	241	9,5	323	9,5
78	7,8	160	9,8	242	9,7	324	8,1
79	7,7	161	9,2	243	9,4	325	8,9
80	7,9	162	9,4	244	9,2	326	7,6
81	6,3	163	9,6	245	9,5	327	8
82	7,5	164	9,6	246	9,8	328	9
329	9,6	330	9,4	331	9,6	332	9,7
333	9,5	334	9,3				

* стандартное отклонение в анализе ингибирования фермента р38 составляет от 0,2 и 0,3 log единиц. рIC50 значения в приведенной выше таблице представляют собой среднее из параллельных определений, каждое из которых находилось в рамках 2 x SD (95% достоверность).

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где

R^1 , R^{1a} и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, галогено, CF_3 и CN;

R^3 представляет собой H;

5 R^4 выбран из H, метила, этила, метокси, этокси, Cl, Br, CN, фенила и $CONH_2$, где метил возможно замещен 1 группой $NR^{12}R^{13}$;

R^5 выбран из H, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, (C_3-C_7) циклоалкила, $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$, $S(O)_pR^{16}$ и OR^{16} ;

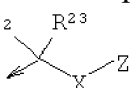
10 R^6 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила, группы $-(C_3-C_7)$ циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, гетероарила и арила; где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен галогено или OH;

R^7 выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкила;

15 или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

R^{14} и R^{15} выбраны из H и (C_1-C_6) алкила;

R^{16} выбран из H, арила, (C_3-C_7) циклоалкила и

20 R^{22}  , где указанный (C_3-C_7) циклоалкил возможно может быть замещен

арильной группой;

R^{17} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила и (C_3-C_7) циклоалкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и $NR^{20}R^{21}$;

R^{22} выбран из H, (C_1-C_6) алкила;

30 R^{23} выбран из H и (C_1-C_6) алкила;

или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой связь или группу $(CR^{24}R^{25})_n$;

35 R^{24} и R^{25} независимо выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, гетероциклоалкила и $NR^{39}R^{40}$; или R^{24} и R^{25} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовать гетероциклоалкильное кольцо;

Z представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, где указанное арильное или гетероарильное кольцо замещено R^{26} и R^{27} ;

40 R^{26} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, арила, O-арила, галогено, гетероциклоалкила, O-гетероциклоалкила, гетероарила, O-гетероарила, циклоалкила, O-циклоалкила, $S(O)_pR^{34}$, $NR^{34}R^{35}$ и $CONR^{34}R^{35}$, где указанный (C_1-C_6) алкил или указанный (C_1-C_6) алкокси возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогено, OH, гетероциклоалкила или $NR^{34}R^{35}$;

R^{27} выбран из H, галогено и (C_1-C_6) алкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 группами галогено;

50 или R^{26} и R^{27} вместе могут образовать группу метилendiокси при присоединении к соседним атомам углерода арильного или гетероарильного кольца;

в каждом случае R^{28} независимо выбран из $NR^{29}R^{30}$, галогено, CH_2CF_3 , CF_3 ,

гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкокси, OR³⁶, COOR⁴², CONR³¹R³² и SO₂NR³⁷R³⁸;

R²⁹ и R³⁰ независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила, SO₂R⁴¹ и C(O)R⁴¹, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен OH, NR⁵⁶R⁵⁷ или гетероциклоалкилом;

R³¹ и R³² независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкила;

или R³¹ и R³² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из NR³³, S и O;

R³⁴ и R³⁵ независимо выбраны из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила, C-связанного гетероциклоалкила и группы C(O)O(C₁-C₆)алкил, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен OH, галогено, (C₁-C₆)алкокси, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OH и гетероциклоалкилом; или R³⁴ и R³⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

R³⁶ выбран из H, (C₁-C₆)алкила и гетероциклоалкила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен гетероциклоалкилом;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R³³, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ и R⁴² независимо выбраны из H и (C₁-C₆)алкила;

m равно 0 или 1;

n равно 1 или 2;

в каждом случае p независимо выбран из 0, 1 или 2;

циклоалкил представляет собой неароматическое карбоциклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной группой, где указанное циклоалкильное кольцо возможно содержит, где это возможно, до 2 двойных связей; и где, если не указано иное, указанный циклоалкил возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогено и NR⁴³R⁴⁴;

гетероциклоалкил представляет собой C-связанное или N-связанное 3-9-членное неароматическое, моно- или бициклическое кольцо, возможно конденсированное с арильной или гетероарильной группой, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит

1 или 2 атома NR⁴⁵, или

один атом N-, или

один атом N- и один NR⁴⁵, или

один атом N-, один NR⁴⁵ и S(O)_p или атом O, или

один атом N- и S(O)_p или атом O, или

один атом S, или

один атом O;

возможно содержащее, где это возможно, 1 или 2 двойные связи; и возможно замещенное по атому углерода 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, OH, CN, CF₃, галогено, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, двухвалентного заместителя -OCH₂CH₂O- (где концевые атомы кислорода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), двухвалентного заместителя -CH₂NHCH₂- (где концевые атомы углерода присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенильной группы и арила, где указанный (C₁-C₆)алкил возможно может быть замещен арилом, (C₁-

C_6)алкокси или OH; и где каждая арильная группа возможно может быть замещена (C_1-C_6) алкокси (который, в свою очередь, возможно может быть замещен $NR^{34}R^{35}$), (C_1-C_6) алкилом, OH, CF_3 и галогено;

арил представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 6 или 10 атомов углерода; где, если не указано иное, указанный арил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, CN, CF_3 и $NR^{48}R^{49}$;

гетероарил представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N и возможно атом NR^{50} , или один атом NR^{50} и атом S или O, или один атом S, или один атом O; где, если не указано иное, указанный гетероарил возможно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, OH, галогено, CN, CF_3 и $NR^{51}R^{52}$;

R^{45} выбран из H, (C_1-C_6) алкила, групп $C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил и арила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно замещен группой, выбранной из (C_1-C_3) алкокси, OH, галогено, гетероциклоалкила и $NR^{29}R^{30}$;

и где указанный $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил возможно замещен арильной группой;

R^{50} выбран из H, (C_1-C_6) алкила и группы $C(O)O(C_1-C_6)$ алкил, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C_1-C_3) алкокси, OH, галогено, (C_3-C_6) циклоалкила и $NR^{53}R^{54}$; каждый из R^{43} , R^{44} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} и R^{59} независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила;

R^{58} выбран из H и (C_1-C_6) алкила, где указанный (C_1-C_6) алкил возможно может быть замещен группой, выбранной из (C_1-C_3) алкокси и OH;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой H, R^1 выбран из H и F, и R^2 выбран из (C_1-C_4) алкила и F.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^4 представляют собой H.

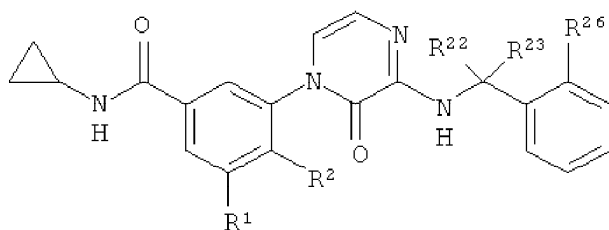
4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из H, арила, гетероарила, $NR^{16}R^{17}$ и гетероциклоалкила.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой R^{22} и R^{23} , и Z представляет собой арильное кольцо,



замещенное R^{26} и R^{27} .

6. Соединение по п.1 формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль



(IA)

где

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила;
или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены,
образуют (C_3-C_4) циклоалкил;

R^{26} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, который возможно может быть
замещен $NR^{34}R^{35}$; и

R^{34} и R^{35} независимо выбраны из H и (C_1-C_6) алкила, где указанный (C_1-C_6) алкил
возможно может быть замещен OH.

7. Соединение по п.6, выбранное из

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-метил-1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]этил]
амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-циклопропил-4-метил-3-[3-[[1-2-[2-(метиламино)этоксифенил]циклопропил]
амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]-1-
метилэтил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-[(2R)-2-гидроксипропил]амино]этоксифенил]-1-метилэтил]
амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-[(2S)-2-гидроксипропил]амино]этоксифенил]-1-метилэтил]
амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-2-[2-(метиламино)этоксифенил]
циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида

N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]
циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида

3-[3-(1-[2-(2-аминоэтоксифенил]-1-метилэтил]амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-
циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида

3-[3-(1-[2-(2-аминоэтоксифенил]циклопропил]амино)-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-N-
циклопропил-5-фтор-4-метилбензамида и

N-циклопропил-3-фтор-5-[3-{1-(2-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]этоксифенил]циклопропил]
амино}-2-оксопиразин-1(2H)-ил]-4-метилбензамида или его
фармацевтически приемлемой соли.

8. Соединение по п.1, представляющее собой N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-
[[1-2-[2-(метиламино)этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]
бензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, представляющее собой N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-
[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-
4-метилбензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.8, представляющее собой фармацевтически приемлемую
соль N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-2-[2-(метиламино)этоксифенил]
циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил] бензамида.

11. Соединение по п.9, представляющее собой фармацевтически приемлемую
соль N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]
циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида.

12. Соединение по п.8, представляющее собой N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-
[3-[[1-2-[2-(метиламино)этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]
бензамид, в виде свободного основания.

13. Соединение по п.9, представляющее собой N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-2-
[2-[(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-
пиразинил]-4-метилбензамид, в виде свободного основания.

14. Кристаллическая форма N-циклопропил-3-фтор-4-метил-5-[3-[[1-[2-[2-(метиламино)этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]бензамида, имеющая картину рентгеновских лучей на порошке, как показано на фиг.3.

15. Кристаллическая форма N-циклопропил-3-фтор-5-[3-[[1-[2-[2-(2-гидроксиэтил)амино]этоксифенил]циклопропил]амино]-2-оксо-1(2H)-пиразинил]-4-метилбензамида, имеющая картину рентгеновских лучей на порошке, как показано на фиг.4.

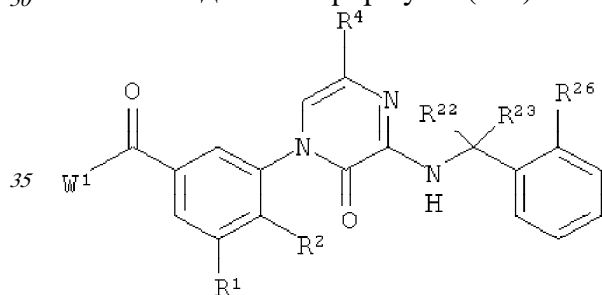
16. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении хронического обструктивного заболевания легких (COPD) или астмы.

17. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора киназы p38, которая содержит соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.

18. Фармацевтический продукт, содержащий в комбинации первый активный ингредиент, который представляет собой соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один другой активный ингредиент, выбранный из

ингибитора фосфодиэстеразы;
агониста β 2-адренорецептора;
модулятора функции хемокинового рецептора;
ингибитора протеазы;
стероидного агониста глюкокортикоидного рецептора;
антихолинергического агента; и
нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора.

19. Соединение формулы (VA) или его соль



(VA)

где

W^1 представляет собой OH или (C_1-C_4) алкокси;

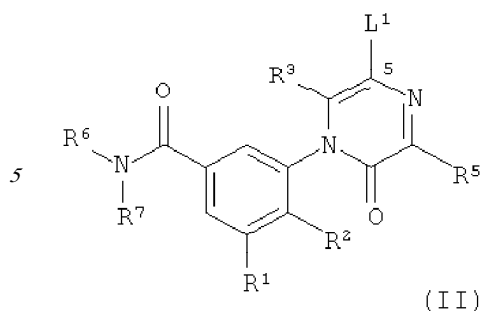
R^1 и R^2 независимо выбраны из H, (C_1-C_4) алкила и F;

R^4 представляет собой H или Br;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо представляет собой метил, или R^{22} и R^{23} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропильное кольцо; и

R^{26} выбран из OH, OCH_2Ph или OCH_2CH_2Cl .

20. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий функционализацию соединения формулы (II)



10 где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в п.1, и L^1 представляет собой уходящую группу;

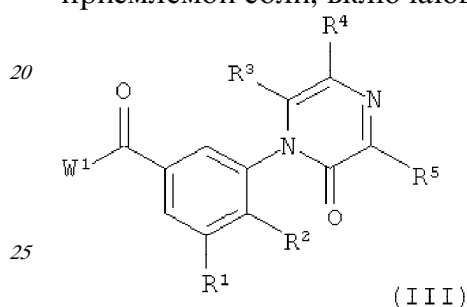
и возможно осуществление одного или более из следующего:

(1) превращение указанного соединения в другое соединение формулы (I);

15 или

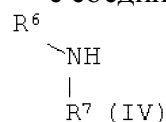
(2) образование фармацевтически приемлемой соли соединения.

21. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы (III)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в п.1, и W^1 представляет собой уходящую группу,

30 с соединением формулы (IV)



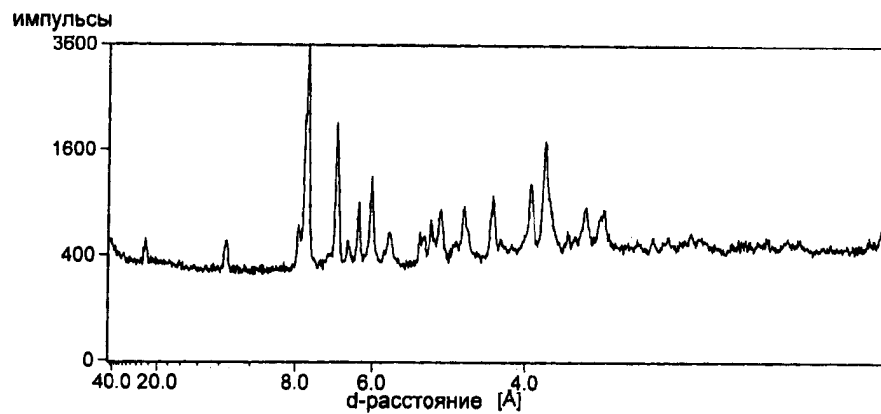
где R^6 и R^7 являются такими, как определено в п.1,

и возможно осуществление одного или более из следующего:

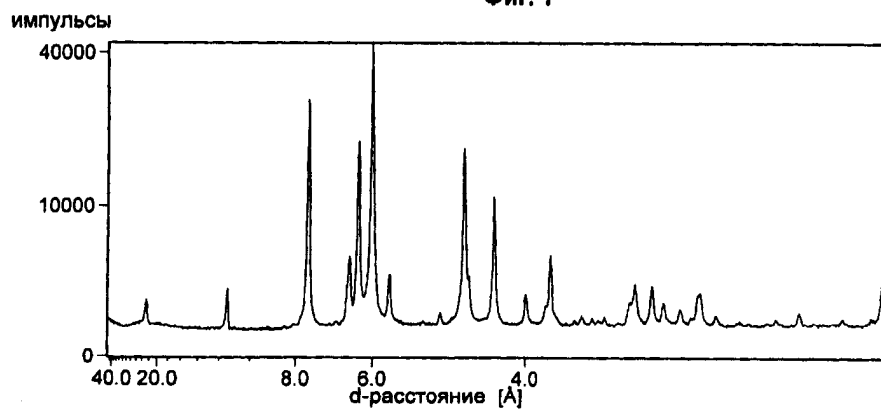
(1) превращение указанного соединения в другое соединение формулы (I);

или

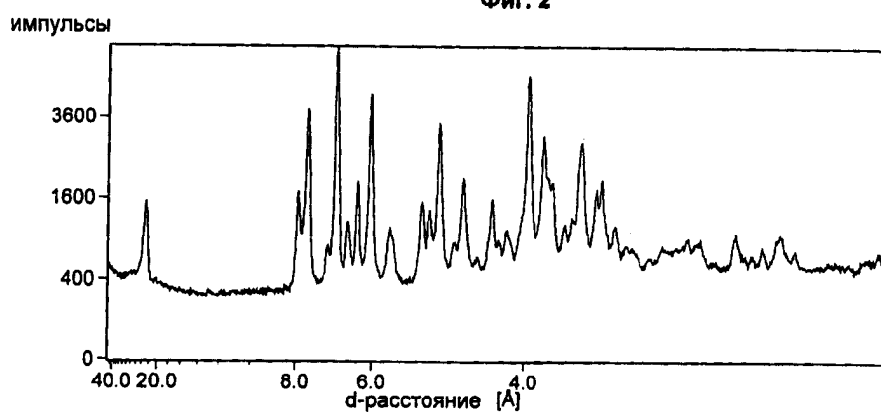
(2) образование фармацевтически приемлемой соли соединения.



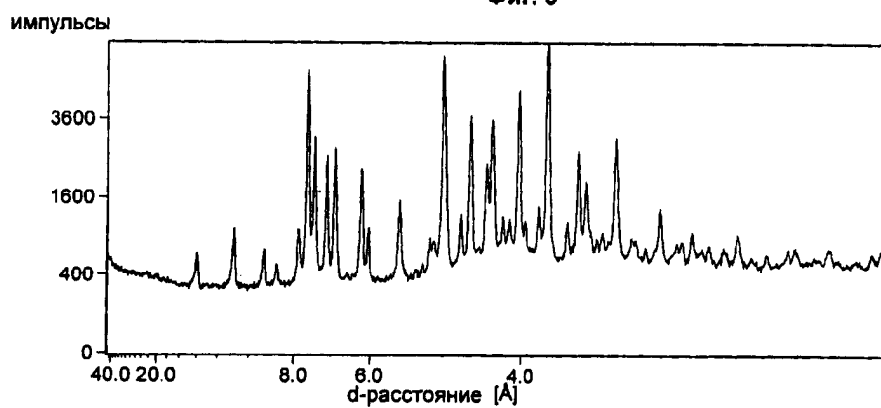
Фиг. 1



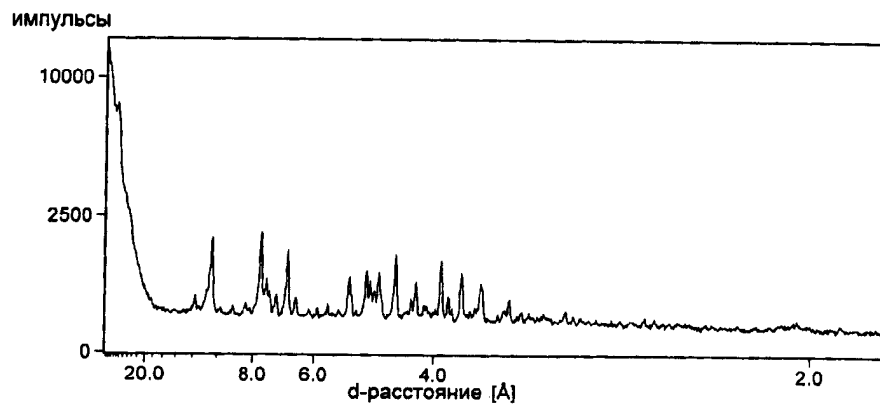
Фиг. 2



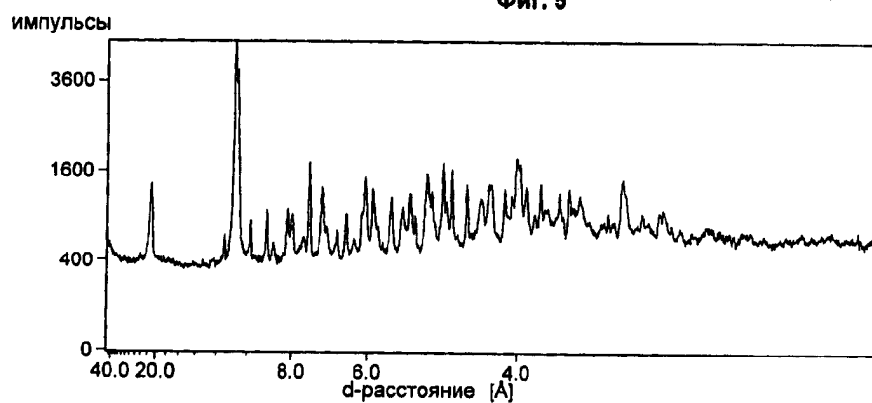
Фиг. 3



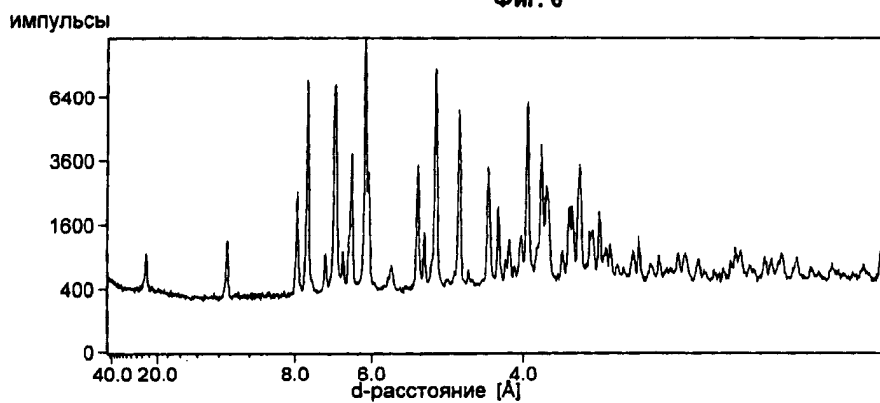
Фиг. 4



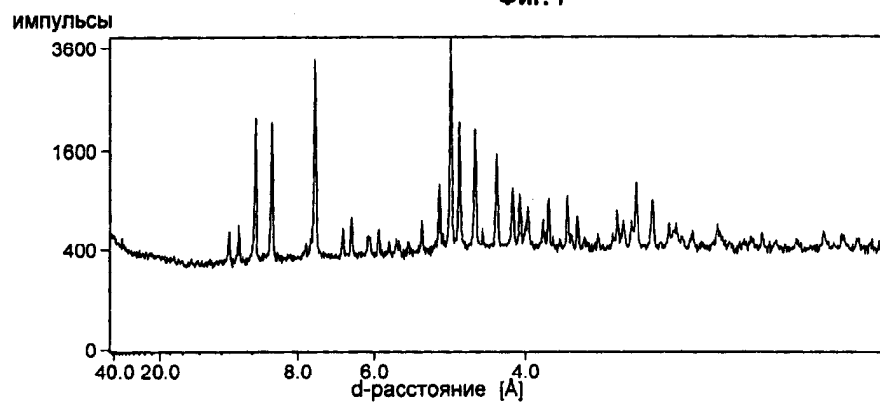
Фиг. 5



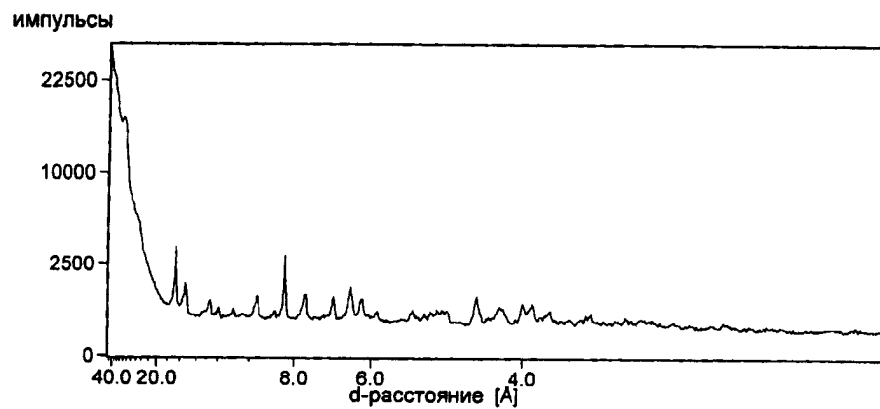
Фиг. 6



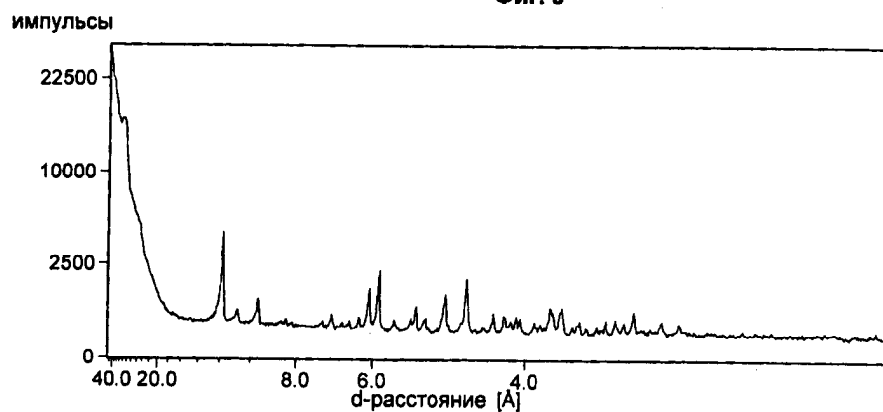
Фиг. 7



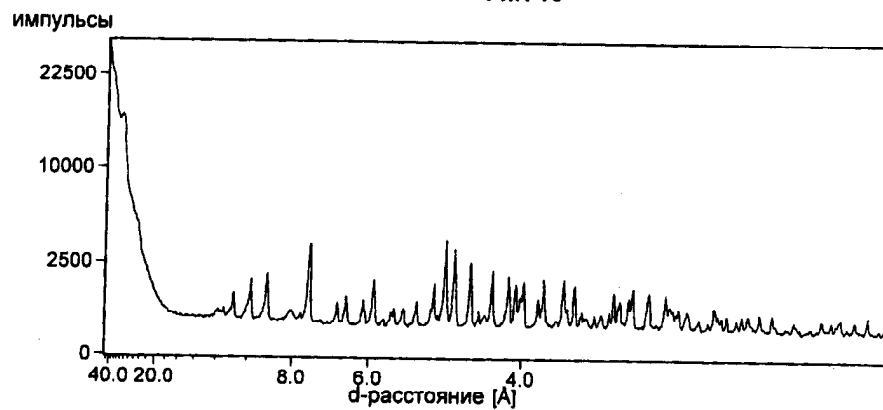
Фиг. 8



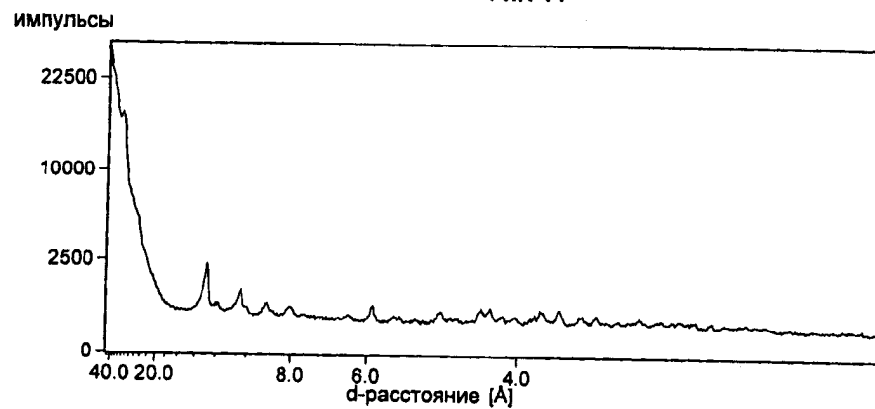
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12