

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 108012 A
7(51) C 07 D 409/12,
409/14, 213/82,
401/12, 401/14,
409/04, 413/14,
417/14, 405/14, 405/12

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 108012
(22) Заявено на 21.07.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 261339	(32) 12.01.2001	(33) US
323764	19.09.2001	US
046681	10.01.2002	US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 30.11.2004
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
AMGEN INC., THOUSAND OAKS, CA (US)

(72) Изобретател(и):
Guoqing Chen
Jeffrey Adams, Thousand Oaks, CA
Jean Bemis, Arlington, MA
Shon Booker, Newbury Park, CA
Guolin Cai, Thousand Oaks, CA
Michael Croghan, Ventura, CA
Lucian Dipietro, Gloucester, MA
Celia Dominguez, Thousand Oaks, CA
Daniel Elbaum, Newton, MA
Julie Germain, Somerville, MA
Stephanie Geuns-Meyer, Medford, MA
Michael Handley, Ventura, CA
Qi Huang, Moorpark, CA
Joseph L. Kim, Wayland, MA
Tae-Seong Kim, Thousand Oaks, CA
Alexander Kiselyov, Jersey City, NJ
Xiaohu Ouyang, Flushing, NY
Vinod F. Patel, Acton, MA
Leon M. Smith, Sommerset, NJ
Markian Stec, Filmore, CA
Andrew Tasker, Simi Valley, CA
Ning Xi, Thousand Oaks, CA
Shimin Xu
Chester Chenguang Yuan, Newbury Park, CA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Любомир Илиев Косев, 1000 София, ул.
"Княз Борис I" 61 А, ет. 2, офис 8

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US2002/000743, 11.01.2002

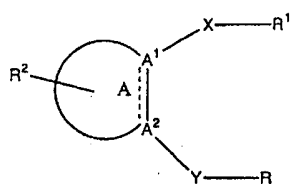
(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2002/066470, 29.08.2002

(54) ЗАМЕСТЕНИ АЛКИЛАМИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И МЕТОДИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

(57) Изобретението се отнася до нови съединения с формула

BG 108012 A

108012



до аналози и пролекарствени средства, до техни фармацевтично приемливи производни, до фармацевтични състави и методи за профилактика, както и до лечение на ангиогенезисно медиирани заболявания, включително ракови и сходни с тях. Изобретението се отнася и до процеси за получаване на съединенията, както и на междинни съединения, полезни при тях.

70 претенции

ЗАМЕСТЕНИ АЛКИЛАМИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И МЕТОДИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението е в областта на фармацевтичните агенти и се отнася по-специално до съединения, състави, употреби и методи за лечение на ракови заболявания и смущения, свързани с нарушения на ангиогенезата.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Киназите представляват голям клас протеини, които играят централна роля в регулирането на голямо разнообразие от клетъчни процеси, като поддържат контрол над клетъчните функции. Един частичен

списък на такива кинази включва ab1, Atk, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes и Zap70. Инхибирането на такива кинази се е превърнало във важна терапевтична цел.

Известно е, че определени заболявания са свързани с дерегулирана ангиогенеза, например очна неоваскуларизация, като ретинопатии (включително диабетична ретинопатия), макуларна дегенерация вследствие на стареене, псориазис, хемангиобластома, хемангиома, артериосклероза, възпалителни заболявания, като ревматоидни или ревматоидни възпалителни заболявания, и по-специално артрит (включително ревматоиден артрит), или други хронични възпаления, като хронична асма, артериална или пострансплантационна атеросклероза, ендометриоза, и неопластични заболявания, например така наречените твърди тумори и течни тумори (като левкемия).

В центъра на мрежата, която регулира растежа и диференциацията на съдовата система и нейните компоненти, както по време на ембрионалното развитие, така и при нормалния растеж и при голям брой патологични аномалии и заболявания, лежи ангиогенният фактор, известен като „растежен фактор на съдовия ендотел“ (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF; първоначално наричан „фактор на съдовата пропускливост“, Vascular Permeability Factor – VPF), заедно с неговите клетъчни рецептори (виж G. Breier et al., Trends in Cell Biology, 6, 454-6 (1996)).

VEGF е димерен дисулфидно-свързан 46-kDa гликопротеин, свързан с „растежен фактор, произлизащ от тромбоцитите“ (Platelet-Derived Growth Factor – PDGF); произвежда се от нормални клетъчни линии и от туморни клетъчни линии; той е ендотелен клетъчно-специфичен мито-

ген; показва ангиогенна активност в *in vivo* тестови системи (например заешка роговица); той е хемотаксичен към ендотелните клетки и моноцитите; и индуцира плазминогенни активатори в ендотелните клетки, които участват в протеолитичната деградация на извънклетъчния матрикс при образуването на капиляри. Известни са много на брой изоформи на VEGF, които показват сравнима биологична активност, но се различават по типа клетки, които ги секретират, и по капацитета си да се свързват с хепарина. Освен това съществуват други членове от семейството на VEGF, като „фактор на плацентния растеж“ (Placenta Growth Factor – PlGF) и VEGF-C.

VEGF-рецепторите (VEGFR) са трансмембранни рецепторни тирозин кинази. Те се характеризират чрез извънклетъчен домен със седем имуноглобулин-подобни домена и вътрешноклетъчен домен на тирозин кинази. Известни са различни видове VEGF-рецептори, например VEGFR-1 (известен също и като flt-1), VEGFR-2 (известен също и като KDR) и VEGFR-3.

Голям брой човешки тумори, и по-специално глиомите и карциномите, експресират високи нива от VEGF и неговите рецептори. Това е довело до хипотезата, че VEGF, отделян от туморните клетки, стимулира растежа на кръвоносни капиляри и пролиферацията на туморен ендотел по паракринен път и чрез подобреното кръвоснабдяване ускоряват растежа на тумора. Повишената експресия на VEGF може да обясни появата на церебрален едем при пациенти с глиома. Преки доказателства за ролята на VEGF като фактор за туморна ангиогенеза *in vivo* са показани в изследвания, при които е инхибирана VEGF експресията или VEGF активността. Това е постигнато с анти-VEGF антитела с доминантно-негативни VEGFR-2 мутанти, които инхибират сигналната трансдукция, и чрез антисенс-VEGF RNA техники. Всички подходи са довели до намаляване на растежа на глиомните клетъчни линии и на клетъчните

линии на други тумори *in vivo*, като резултат от инхибирането на туморната ангиогенеза.

Ангиогенезата се разглежда като абсолютна предпоставка за тумори, които израстват над диаметър от 1-2 mm; до тази граница кислородът и хранителните вещества могат да се доставят до туморните клетки чрез дифузия. По този начин всеки тумор, независимо от произхода му и причината за появата му, след като достигне определена големина, е зависим по отношение на растежа си от ангиогенезата.

Три принципни механизма играят важна роля в активността на ангиогенните инхибитори против туморите: 1) Инхибиране на съдовия растеж, и по-специално на капиляри; в аваскуларни тумори в покой, в резултат на което няма нетен туморен растеж благодарение на постигнатия баланс между клетъчна смърт и пролиферация; 2) Превенция на миграцията на туморни клетки благодарение на отсъствието на кръвен поток към и от туморите; 3) Инхибиране на пролиферацията на ендотелни клетки, като така се избягва паракринният растежно-стимулиращ ефект, оказван върху околните тъкани от ендотелните клетки, които нормално покриват съдовете. Виж R. Connell and J. Beebe, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11, 77-114 (2001).

VEGF са уникални с това, че те са единствените ангиогенни растежни фактори, за които е известно, че способстват за съдова хиперпропускливост и образуването на едем. Действително съдова хиперпропускливост и едем, които се дължат на експресия или прилагане на много други растежни фактори, могат да се медиират чрез производството на VEGF.

Възпалителните цитокини стимулират производството на VEGF. Хипоксията води до подчертано повишаващо регулиране на VEGF в множество тъкани, от което следва, че ситуациите, включващи инфаркт, оклузия, исхемия, анемия или циркулаторни разстройства, предизвикват VEGF/VPF-медиирани реакции. Съдовата хиперпропускливост, асо-

цирана с едем, увреден трансендотелен обмен и макромолекулна екстравазация, често придружавана от диапедеза, може да доведе до прекомерно натрупване на матрикс, разстроена стромна пролиферация, фиброза и т. н. Следователно VEGF-медираната хиперпропускливост може значително да допринесе за смущения с тези етиологични характеристики. Като такива, регулаторите на ангиогенезата са станали важна терапевтична цел.

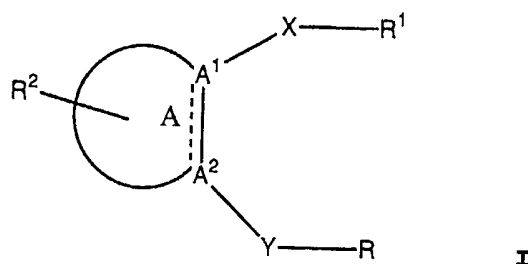
Schipper US патент 3 226 394, публикуван на 28 декември 1965, описва антраниламиди като CNS депресанти. Японски патент JP 2000 256358 описва производни на пиразол, които блокират калциевия канал с активирано отделяне на калций. EP заявка 9475000, публикувана на 6 октомври 1999, описва съединения като PGE₂ антагонисти. PCT публикация WO96/41795, публикувана на 27 декември 1996, описва бензамиди като вазопресин антагонисти. WO01/29009 описва аминопиридини като KDR инхибитори. WO01/30745 описва антранилови киселини като инхибитори на CGMP фосфодиестераза. WO00/02851, публикуван на 20 януари 2000, описва арилсулфониламиноарил амиди като активатори на гванилат циклаза. WO98/45268 описва производни на никотинамид като PDE4 инхибитори. WO98/24771 описва бензамиди като антагонисти на вазопресин.

US патент № 5 532 358, публикуван на 2 юли 1996, описва препарат от 2-(циклопропиламино) -N-(2-метокси-4-метил-3-пиридинил) -3-пиридинкарбоксамид като интермедиатор за HIV инхибитори. Триазин-заместени амини са описани с тяхната агрегатираща способност (J. Amer. Chem. Soc., 115, 905-16 (1963)). Заместени имидазолини са тествани за антидепресантната им активност в Ind. J. Het. Chem., 2, 129-32 (1992). N-(4-пиридил)антранилови амиди са описани в Chem. Abstr. 97:109837 (1981). PCT публикация WO99/32477, публикувана на 1 юли 1999, описва антраниламиди като антикоагуланти. US патент 6 140 351 описва антраниламиди като антикоагуланти. PCT публикация WO 99/ 62885, пуб-

ликувана на 9 декември 1999, описва 1-(4-аминофенил)пиразоли като противовъзпалители. РСТ публикация WO00/39111, публикувана на 6 юли 2000, описва амиди като инхибитори на фактор Ха. РСТ публикация WO00/39117, публикувана на 6 юли 2000, описва хетероароматни амиди като инхибитори на фактор Ха. РСТ публикация WO 00/ 27819, публикувана на 18 май 2000, описва амиди на антранилова киселина като VEGF инхибитори. РСТ публикация WO00/ 27820, публикувана на 18 май 2000, описва амиди на N-арил антранилова киселина като VEGF инхибитори. 7-хлорохинолиниламини са описани във FR 2168227 като противовъзпалители. WO01/55114, публикувана на 2 август 2001, описва никотинамиди за лечение на ракови заболявания. WO 01/55115, публикувана на 2 август 2001, описва никотинамиди като индуктори на апоптоза. WO01/85715, публикувана на 15 ноември 2001, описва замес-тени пиридини и пирамидини като антиангиогенезни агенти. РСТ публикация WO01/85691, публикувана на 15 ноември 2001, описва антрани-лови амиди като VEGF инхибитори. РСТ публикация WO01/85671, пуб-ликувана на 15 ноември 2001, описва антранилови амиди като VEGF ин-хибитори. РСТ публикация WO01/ 81311, публикувана на 1 ноември 2001, описва антранилови амиди като VEGF инхибитори. Въпреки това съединенията от настоящото изобретение не са били описвани като ин-хибитори на ангиогенеза, например за лечение на ракови заболявания.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

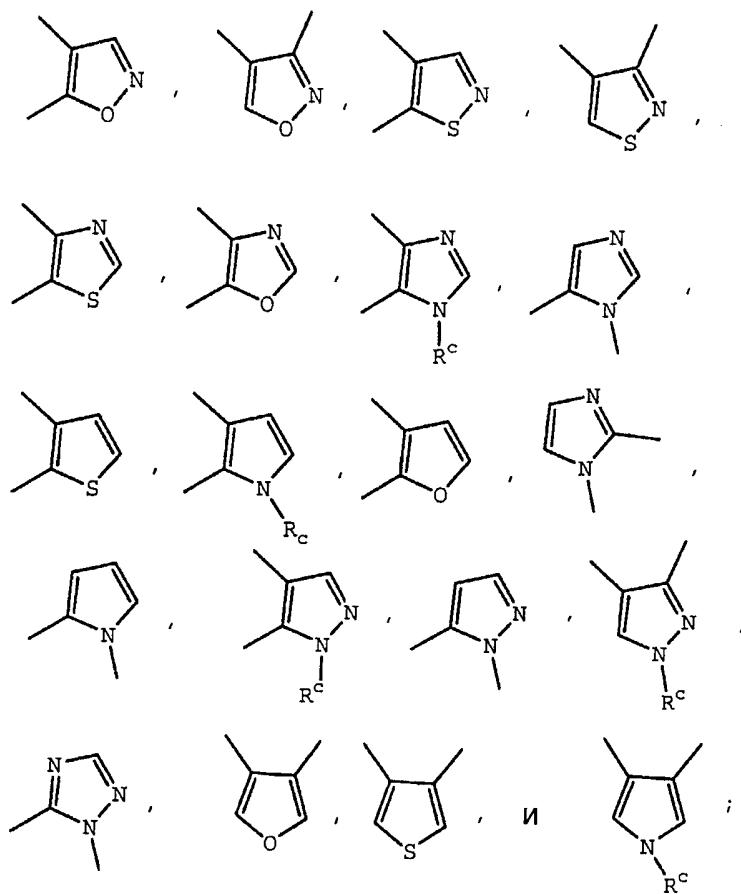
Клас от съединения, полезни за лечението на рак и ангиогенеза, дефинирани с формула I



в която всяко A^1 и A^2 е независимо C, CH, или N;

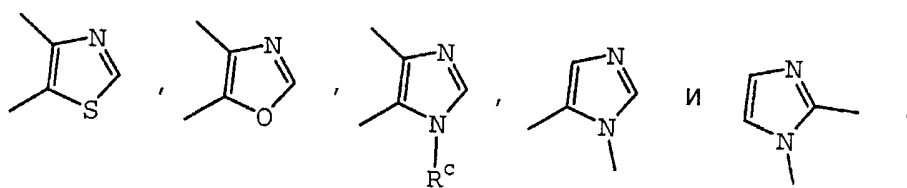
пръстен A е избран от

- a) 5- или 6-членен частично наситен хетероцикпил,
за предпочитане дихидропиран, дихидротиенил,
дихидрофурил, оксо-дихидрофурил, пиролинил,
дихидротиазолил, дихидро-оксазолил, дихидро-
изотиазолил, дихидро-изоксазолил, имидазолинил и
пиразолинил,
- b) 5- или 6-членен хетероарил,
за предпочитане
 - l) 5-членен хетероарил, избран от тиенил, фуранил,
пиролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил,
пиразолил, изоксазолил, триазолил и изотиазолил,
дори повече за предпочитане 5-членен хетероарил,
избран от

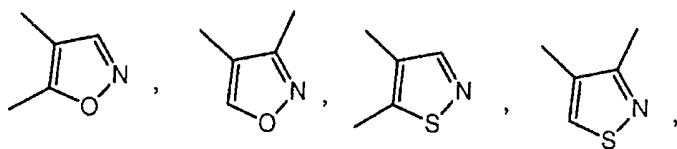


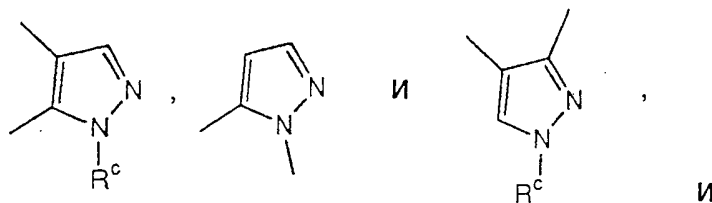
по-специално

A)

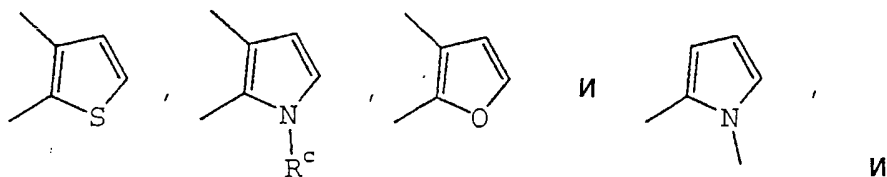


B)



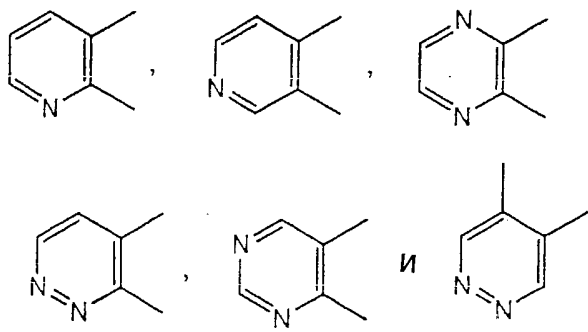


с)

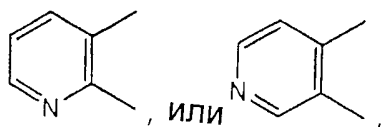


II) за предпочитане 6-членен хетероарил, избран от
пиридил, пиазинил, пиамидинил, пиадазинил и
триазинил,

дори повеќе за предпочитане 6-членен хетероарил,
избран от



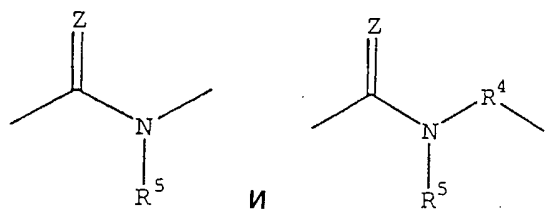
по-специално



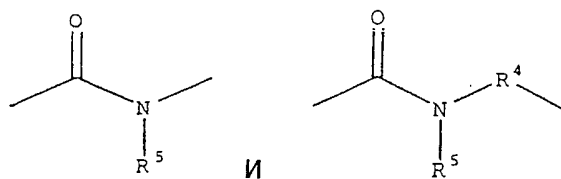
- с) 9-, 10- или 11-членен кондензиран частично наситен
хетероцикл,
за предпочитане тетрахинолинил,
д) 9- или 10-членен кондензиран хетероарил,
за предпочитане

- i) кондензиран 9-членен кондензиран хетероарил, подбран от бензотиенил, бензотиазолил, идолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофурил, индазолил и изоиндолил, и
 - ii) кондензиран 10-членен хетероарил, подбран от хинолил, изохинолил, нафтпиридинил, хиноксалинил и хиназолинил,
- e) нафтил, и
- f) 4-, 5- или 6-членен циклоалкенил,
за предпочитане 5-членен циклоалкенил,
повече за предпочитане цикlopентадиенил или
циклопентенил;

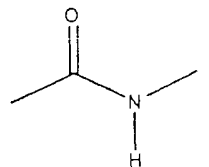
X е подбрано от



за предпочитане X е подбрано от

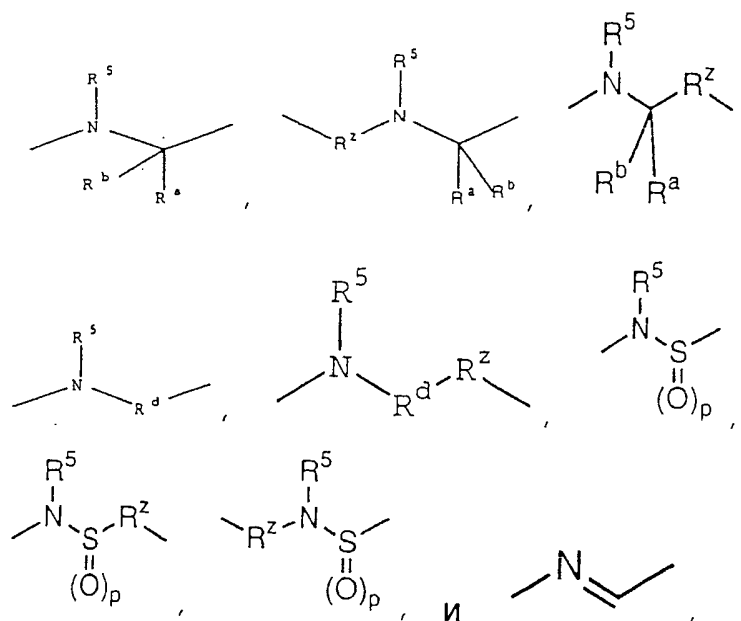


повече за предпочитане X е

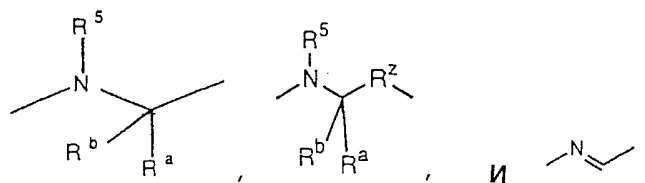


Z е кислород или сяра;

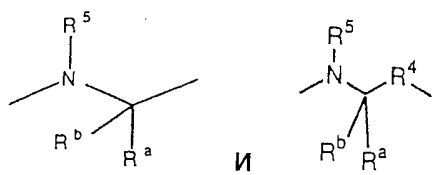
Y е избрано от



за предпочитане Y е избрано от



повече за предпочитане Y е избрано от



дори още повече за предпочитане Y е $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-4} -алкил,
заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3 - C_4 циклоалкил,
за предпочитане H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a
и R^b заедно образуват C_3 - C_4 циклоалкил,
повече за предпочитане H, хало и C_1 - C_2 -алкил,
дори още повече за предпочитане H;

R^2 е избрано от C_1-C_4 алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно $-NH-$,
за предпочитане C_1-C_2 алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно $-NH-$,
повече за предпочитане C_1-C_2 алкиленил;

R^d е циклоалкил;

за предпочитане C_3-C_6 циклоалкил;

R е избрано от

- a) заместен или незаместен 5-6-членен хетероциклил,
за предпочитане заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил,
съдържащ един или повече азотни атоми,
повече за предпочитане 4-пирозолил, триазолил, 4-пиридил,
4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил,
4-пиридазинил или 6-пиридазинил,
дори повече за предпочитане 4-пиридил, 4-пиримидинил
и 4-пиридазинил,
дори повече за предпочитане 4-пиридил, и
- b) заместен или незаместен кондензиран 9-, 10- или 11-членен хетероциклил,
за предпочитане заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми,
повече за предпочитане индазолил, хинолинил, изохинолинил
или хиназолинил,
дори повече за предпочитане индазолил, 4-хинолил,
5-хинолил, 6-хинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил
или 6-изохинолил,
заместеното R е заместено с един или повече заместители,
независимо подбрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-SO_2R^3$, $-CO_2R^3$,
 $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$,

-NR³C(O)R³, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, нисш алкил, заместен с R², циано, нитро, нисш алкенил и нисш алкинил; за предпочитане хало, -OR³, -SR³, -CO₂R³, -CONR³R³, -COR³, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)NR³R³, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C₁₋₂-алкил, циано, C₁₋₂-хидроксиалкил, нитро и C₁₋₂-халоалкил;

R¹ е избрано от

- a) заместен или незаместен 6-10-членен арил, за предпочитане фенил, нафтил, инденил или тетрахидронафтил, повече за предпочитане фенил,
 - b) заместен или незаместен 5-6-членен хетероциклил, за предпочитане 5-6-членен хетероарил, повече за предпочитане тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пирозол, имидазол, оксазол, тиазол, тиадиазол, фурил или пиролил,
 - c) заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероциклил, за предпочитане 9-10-членен кондензиран хетероарил, повече за предпочитане индазол, индол, 2,1,3-бензотиадиазол, изохинолин, хинолин, тетрахидрохинолин, бензодиоксан или хиназолин,
 - d) циклоалкил, и
 - e) циклоалкенил,
- заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, -OR³, -SR³, -CO₂R³, -CONR³R³, -COR³, -NR³R³, -NH(C₁-C₄ алкиленилR¹⁴),

$-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен

5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, нисш алкил, заместен с R^2 , циано, нитро, нисш алкенил и нисш алкинил,

за предпочитане R^1 е незаместено или заместено с един

или повече заместители, независимо подбрани от хало, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ алкиленил } \text{R}^3)$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ алкиленил})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро или C_{1-2} -халоалкил, повече за предпочитане R^1 е незаместено или

заместено с един или повече заместители, подбрани от хлоро, флуоро, бромо, метокси, фенилокси, бензил, метилтио, метил, етил, трифлуорометил, дифлуорометил, пентафлуороетил, хидроксиметил, циано, карбокси, аминокарбонил, метилкарбонил, amino, метиламино, циклопропил, циклохексил, пиперидинил, морфолинил, N-метилпиперазинил, N-етилпиперазинил, морфолинилметил, метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил, метиламинотиокарбонил, N-метиламинометиленил, по избор заместен

фенил, N,N-диетиламино или

N,N-диметиламино;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-COR^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен фенилалкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен хетероарилалкиленил, по избор заместен фенил, нисш алкил, циано, нисш хидроксиалкил, нисш карбоксиалкил, нитро, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш аминоксил, нисш алкиламиноалкил и нисш халоалкил, за предпочитане R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е подбрано от H, нисш алкил, фенил, 5-6-членен хетероциклил, C_3 - C_6 циклоалкил и нисш халоалкил,

за предпочитане H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3 - C_6 циклоалкил и C_1 - C_2 халоалкил,

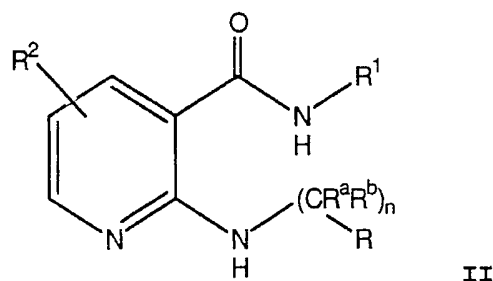
повече за предпочитане H, метил, фенил, циклопропил, циклохексил и трифлуорометил;

R^4 е независимо подбрано от C_{2-4} -алкиленил, C_{2-4} -алкениленил и C_{2-4} -алкиниленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$, за предпочитане C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$, повече за предпочитане C_2 - C_3 алкиленил;

R^5 е подбрано от H, нисш алкил, фенил и нисш аралкил,

за предпочитане Н, метил или етил;
 R^6 е избрано от Н или C_{1-6} -алкил,
за предпочитане Н или C_{1-2} алкил; и
 R^c е избрано от Н, метил и по избор заместен фенил;
 R^{14} е избрано от Н, фенил, 5-6-членен хетероцикл и
 C_3-C_6 циклоалкил;
 p е от 0 до 2, за предпочитане p е 2;
и фармацевтично приемливи техни соли;
при условие, че А не е нафтил, когато Х е $-C(O)NH-$ и R^1 е фенил,
когато Y е $-NHCH_2-$ и когато R е 4-пиридил; още при условие, че А
не е пиридил, когато Х е $-C(O)NH-$ и когато R^1 е
4- [3,5-бис(трифлуорометил) -1H-пирозол-1-ил]фенил, когато Y е -
 $N(CH_3)-$ и когато R е 4-метилпиперидинил; още при условие, че А
не е пиридил, когато Х е $-C(O)NH-$ и когато Y е $-NHCH_2-$ и когато
R е 4-пиридилпиперидин-4-ил, 1-трет.-бутилпиперидин-4-ил,
1-изопропилпиперидин-4-ил или 1-циклоалкилпиперидин-4-ил; още
при условие, че А не е пиридил, когато Х е $-C(O)NH-$ и когато R^1 е
4- [3- (3-пиридил) -5- (трифлуорометил) -1H-пирозол-1-ил]фенил,
когато Y е $-NHCH_2-$ и когато R е 4-пиридил; и още при условие, че
R не е незаместен 2-тиенил, 2-пиридил или 3-пиридил.

Изобретението се отнася също до съединения с формула II



в която R^a и R^b са независимо избрани от Н, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,
за предпочитане Н;
 n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,
за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, триазолил,
пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил,
изохинолил, нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане заместено с един или повече заместители,
избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от

хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по
избор заместен фенил C₁₋₆-халоалкокси, по избор
заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-
членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен
хетероарил, по избор заместен хетероарилокси,
C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,

за предпочитане хлоро, флуоро, amino, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси,
метокси и етокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C_{1-6} -алкил,

C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси,

C_{1-6} -халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

избрани от H, хлоро, флуоро, бромо, amino, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

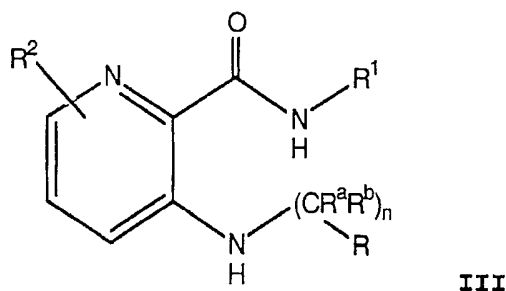
фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и

R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула III



в която R^a и R^b са подбрани независимо от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,

за предпочитане H;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е подбрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил, за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси,

за предпочитане заместено с един или повече заместители, подбрани от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е подбрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил,

R^1 е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор

заместен фенилокси, бензил, по избор заместен
5-6-членен хетероцикил- C_1 - C_2 -алкиленил, по избор
заместен хетероарил, по избор заместен
хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил, и C_{1-6} -алкокси,
за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C_{1-6} -алкил,

C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси,

C_{1-6} -халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

избрани от H, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

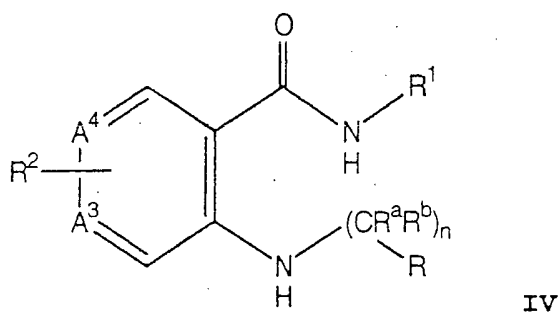
фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и

R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула IV



в която A³ е избрано от CR² и N;

A⁴ е избрано от CR² и N; при условие, че едно от A³ и A⁴ не е CR²;

Rᵃ и Rᵇ са независимо избрани от H, хало, C₁-₄-алкил и -N(R⁶)₂,

за предпочитане H;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и

b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,

за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил,

индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил,

нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от

хало, amino, хидрокси, C₁-₆-алкил, C₁-₆-халоалкил и

C₁-₆-алкокси,

за предпочитане заместено с един или повече

заместители, избрани от хлоро, флуоро, amino,

хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил,

метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, подбрани от
хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по
избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор
заместен фенилокси, бензил, по избор заместен
5-6-членен хетероцикил-C₁-C₂-алкиленил, по избор
заместен хетероарил, по избор заместен
хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокс;

R² е един или повече заместители, независимо подбрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

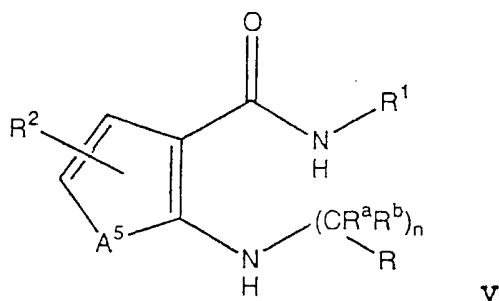
незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

подбрани от H, хлоро, флуоро, бром, амино, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и R^6 е Н или C_{1-2} -алкил; и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула V



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от Н, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,

за предпочитане Н;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
 - b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,
- за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси,

за предпочитане заместено с един или повече заместители,
подбрани от хлоро, флуоро, амино, хидроксид, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен
хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,
за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
индазол, бензотиенил, бензофурил, бензимидазол,
бензоксазол или бензтиазол,

R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от
хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по
избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор
заместен фенилокси, бензил, по избор заместен
5-6-членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, по избор
заместен хетероарил, по избор заместен
хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидроксид,

циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпиперидинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

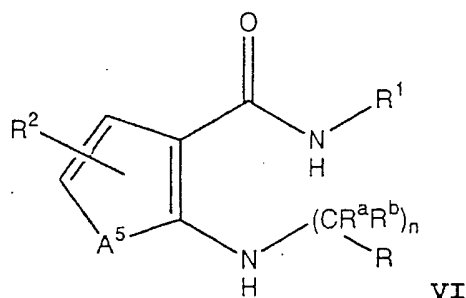
C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;
 за предпочитане един или повече заместители, независимо
 подбрани от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси,
 метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,
 трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен
 фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран от
 тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и
 R^6 е Н или C_{1-2} -алкил;
 и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула VI



в която A^5 е подбрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо подбрани от Н, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,

за предпочитане Н;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е подбрано от

- незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,

за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил,
индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил,
нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало,
амино, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане заместено с един или повече заместители,
избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от

хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по
избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор
заместен фенилокси, бензил, по избор заместен
5-6-членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, по избор
заместен хетероарил, по избор заместен

хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,

за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси,

циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,

метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,

етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси

и етокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

подбрани от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

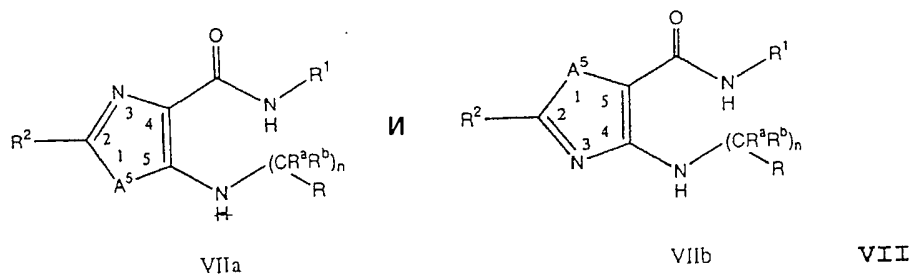
фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и

R⁶ е Н или C₁₋₂-алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула VII



в която A⁵ е подбрано от S, O и NR⁶;

R^a и R^b са независимо подбрани от Н, хало, C₁₋₄-алкил и -N(R⁶)₂,

за предпочитане Н;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е подбрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,
за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил,
индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил,
нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане заместено с един или повече заместители,
избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,
за предпочитане незаместен или заместен фенил,
тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,
за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,

етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C_{1-6} -алкил,

C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси,

C_{1-6} -халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

избрани от H, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

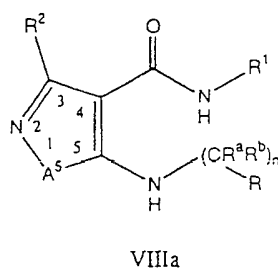
фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и

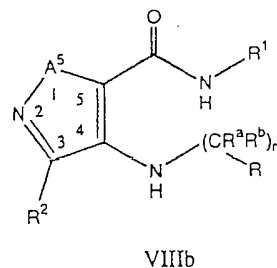
R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула VIII



и



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,

за предпочитане H;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотсъдържащ хетероарил, и

b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотсъдържащ хетероарил,

за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси, за предпочитане заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,

за предпочитане хлоро, флуоро, amino, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

H,

хало,

C_{1-6} -алкил,

C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси,

C_{1-6} -халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане с един или повече заместители, независимо

подбрани от H, хлоро, флуоро, бромо, amino, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

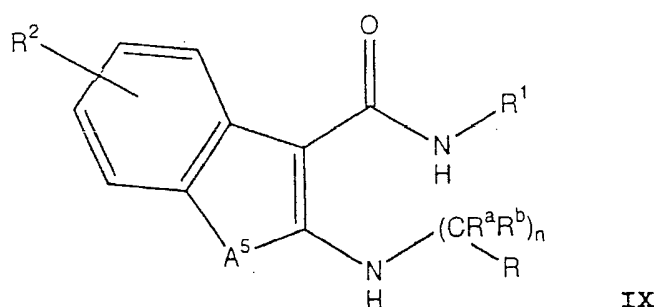
фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил; и

R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула IX



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,

за предпочитане H;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил, за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси, за предпочитане заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен

хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил,

R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани от

хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-

членен хетероцикил- C_1 - C_2 -алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил, и C_{1-6} -алкокси, за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил, фенилметил, морфолинилметил, метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

H,

хало,

C_{1-6} -алкил,

C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси,

C_{1-6} -халоалкокси,

C_{1-6} -карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

подбрани от H, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси,

метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,

трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен

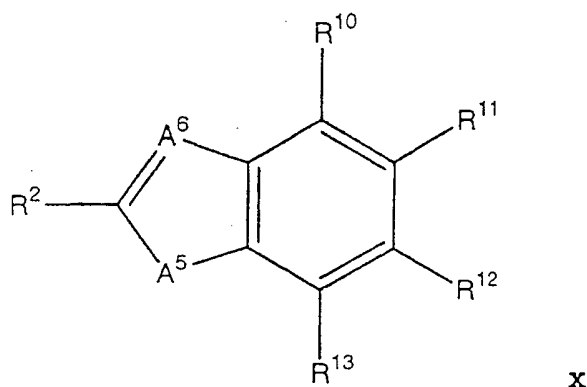
фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил; и

R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула X



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

A^6 е избрано от N и CR^2 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$,
за предпочитане H;

n е 0-2;

за предпочитане 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азотосъдържащ хетероарил,
за предпочитане 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил,
индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил,
нафтиридинил или хинозалинил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси,
за предпочитане заместено с един или повече заместители,
избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен арил, 5-6-членен хетероарил и 9-10-членен кондензиран хетероарил,

за предпочитане незаместен или заместен фенил,

тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил,
пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил,

R¹ е заместено с един или повече заместители, подбрани от

хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по
избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор
заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-
членен хетероцикил-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен
хетероарил, по избор заместен хетероарилокси,
C₁₋₆-халоалкил, и C₁₋₆-алкокси,

за предпочитане хлоро, флуоро, amino, хидрокси,
циклохексил, фенилметил, морфолинилметил,
метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил,
етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси
и етокси;

R² е един или повече заместители, независимо подбрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

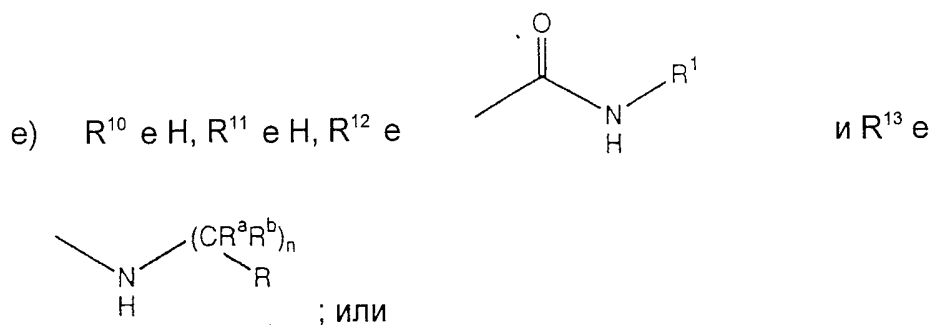
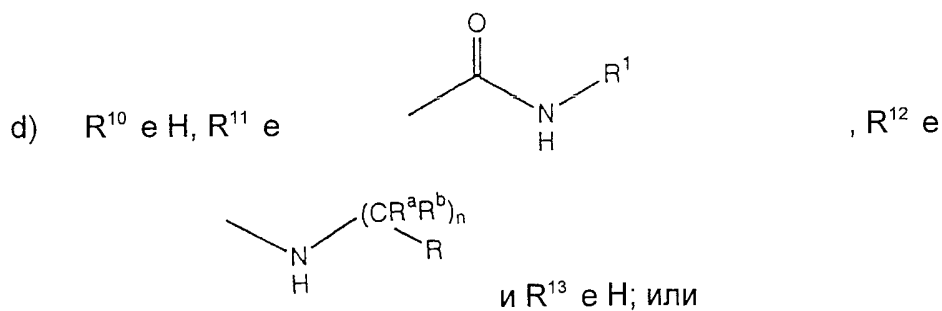
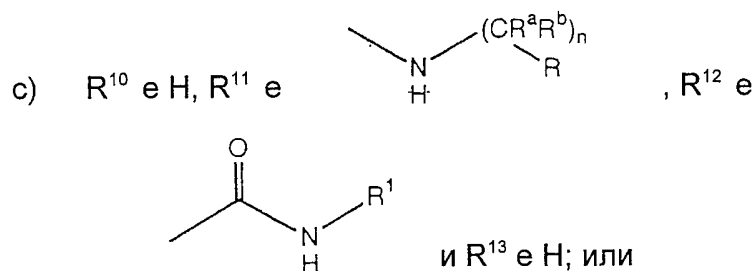
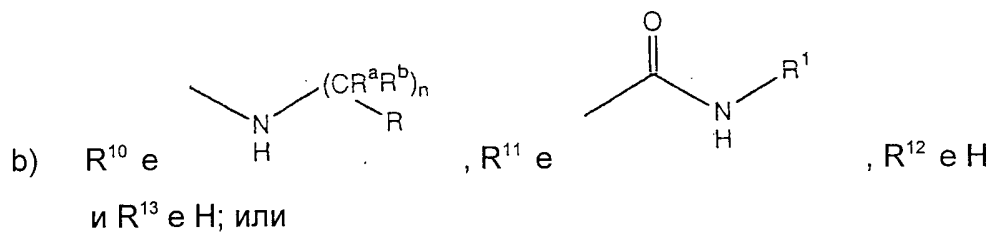
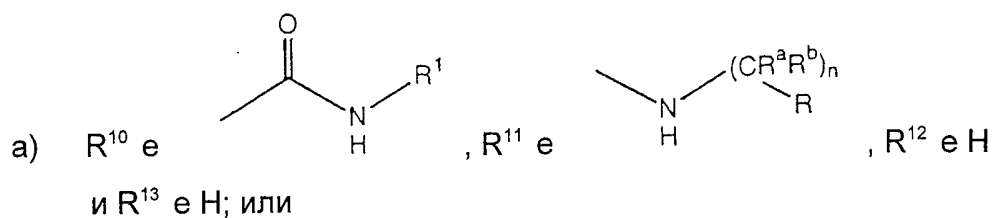
незаместен или заместен арил и

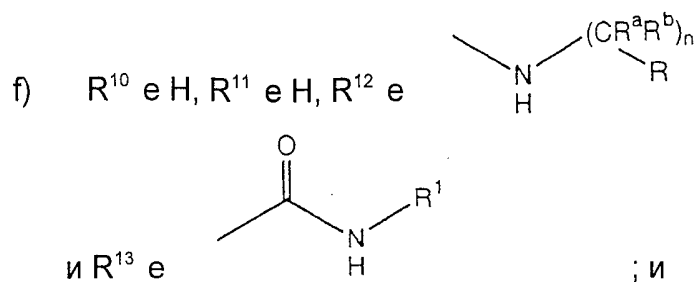
незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил;

за предпочитане един или повече заместители, независимо

подбрани от H, хлоро, флуоро, bromo, amino, хидрокси,

метил, этил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси,
трифлуорометокси, карбоксиметил, незамещен или замещен
фенил и незамещен или замещен хетероарил, выбран от
тиенел, фуранил, пиридил, имидазолил и пирозолил;

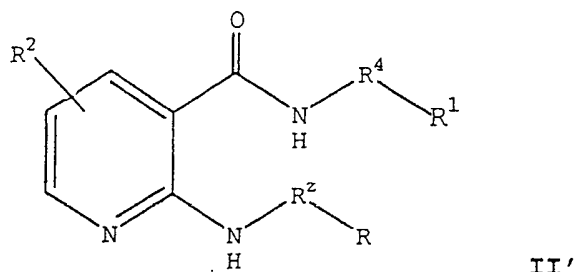




R^6 е H или C_{1-2} -алкил;

и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула II'



в която R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азотосъдържащ хетероарил, и за предпочитане 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, пиримидинил, триазилил и пиридазинил, повече за предпочитане 4-пиридил, и
 - b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероциклил, за предпочитане индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, бензотриазолил, 2,3-трихидробензофурил, 2-оксо-1,2-дихидрохинол-7-ил, нафтиридинил и хинозалинил,
- заместеното R е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, amino, хидрокси, оксо, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил, C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил-

C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -
 алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -алкиламино- C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси, и по избор заместен
 хетероциклил- C_{2-4} - алкинил,
 за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
 етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропинил,
 метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси,
 метокси и етокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен

арил, за предпочитане фенил, тетрахидронафтил, инданил,
 инденил

и нафтил,

циклоалкил, за предпочитане циклохексил,

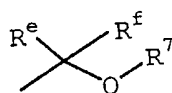
5-6-членен хетероарил, за предпочитане изоксазолил, пиразолил,
 тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил и
 пиридазинил, и

9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен

хетероциклил, за предпочитане 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-
 тетраhydro-изохинолил, изохинолил, хинолил, индолил,
 изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, нафтиридинил,
 хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-
 1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-
 а]изохинолил, тетраhydroхинолинил, индазолил, 2,1,3-
 бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил,
 бензофурил, дихидро-бензимидазолил, бензимидазолил,
 бензоксазолил и бензтиазолил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани
 от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{1-6} -циклоалкил, по избор
 заместен фенил, по избор заместен фенил- C_1 - C_4 -алкиленил,

C_{1-2} -халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил- C_1 - C_4 -алкиленил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил- C_2 - C_4 -алкениленил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил- C_{1-4} -алкилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпилкарбонил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил- C_{1-4} -алкилкарбонил C_{1-2} -халоалкил, C_{1-4} -аминоалкил, нитро, amino, $-NHC(O)NH_2$, алкилкарбониламино, хидрокси, оксо, циано, аминосулфонил C_{1-2} -алкилсулфонил, халосулфонил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} - алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкоксикарбонил, C_{1-4} -алкоксикарбониламино- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -хидроксиалкил



и C_{1-4} -алкокси,

за предпочитане бром, хлор, флуор, йод, нитро, amino, циано, аминоетил, Вос-аминоетил, хидрокси, оксо, аминосулфонил, 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил) -2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-

илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2 –илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросулфонил, метилсулфонил, метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил, аминометилкарбонил, диметиламинометилкарбонил, 3-етоксикарбонил-2-метил-фур-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил), имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, хидроксипропил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет.-бутил, втор.-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-хидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1- (метоксиетоксиетокси)метил, 1-хидроксиетил, 2-хидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокси, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

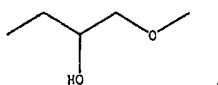
R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

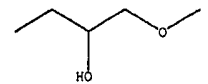
H,

хало,

хидрокси,
 амина,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-2} -алкиламино,
 аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
 циано,
 C_{1-2} -хидроксиалкил,
 нитро,
 C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкоси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 5-6-членен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино,
 незаместен или заместен фенил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероциклил;
 за предпочитане Н, хлоро, флуоро, бромо, амина, хидрокси, метил,
 етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил,
 циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил,
 трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
 карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил,
 незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен
 хетероарил, избран от
 тиенил, фуранил, пиридил, имидазилил и пиазолил;

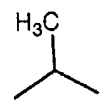
R^4 е избрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил, и





за предпочитане директна връзка, етил, бутил, и

R^z е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен халоалкил, amino- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил,



за предпочитане метиленил, етиленил,
аминоетиленил;

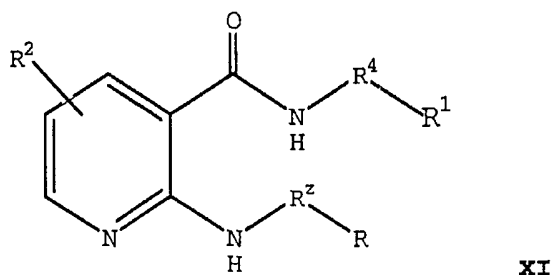
R^a и R^b са заместители, независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил,
за предпочитане трифлуорометил; и

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

при условие, че R^2 не е H, или при условие, че R^1 не е хетероарил или арил или при условие, че R е заместен с по избор заместен хетероциклил- C_{1-4} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-4} -алкинил, C_{1-5} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси, или по избор заместен хетероциклил- C_{2-4} -алкинил, или R^1 е заместен с по избор заместен фенилокси, по избор заместен 5-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 5-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 5-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси,

или C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси; още при условие, че R не е 3-пиридил, когато R^z е CH_2 ;
и техни фармацевтично приемливи изомери и соли.

Изобретението се отнася също до съединения с формула XI



в която R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил,
за предпочитане 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил,
пиримидинил, триазалил и пиридазинил,
повече за предпочитане 4-пиридил, и
 - b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероарил
за предпочитане индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил,
изохинолил, бензотриазолил, нафтиридинил и
хинозалинил,
- заместеното R е заместено с един или повече заместители,
подбрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероцикл- C_{1-6} -алкокси, по
избор заместен хетероцикл- C_{1-6} -алкиламино, по избор
заместен хетероцикл- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино-
 C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -
алкокси- C_{1-6} -алкокси и по избор заместен хетероцикл- C_{2-4} -
алкинил,

за предпочитане хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, диметил аминопропинил,
1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси,
метокси и етокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,

циклоалкил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен

хетероциклил,

за предпочитане фенил, тетрахидронафтил, инданил, инденил,

нафтил, циклохексил, изоксазолил, пиазолил, тиазолил,

тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил,

1-2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил,

изохинолил, хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1Н-

индолил, нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил,

2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1Н-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-

1,2,4-триазоло[3,4-а] изохинолил, тетрахидрохинолинил,

индазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил,

бензотиенил, бензофурил, дихидро-бензимидазолил,

бензимидазолил, бензоксазолил и бензтиазолил,

и по-специално 4-6-членен наситен или частично ненаситен

моноцикличен хетероциклил,

9-10-членен наситен или частично ненаситен бицикличен

хетероциклил, и

13-14-членен наситен или частично ненаситен

трицикличен хетероциклил,

и още по-специално 1,2-дихидрохинолил, 1-2,3,4-

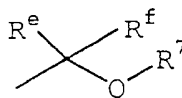
тетрахидро-изохинолил, 2,3-дихидро-1Н-индолил,

бензо[д]изотиазолил, дихидро-бензимидазолил,

2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2, 4-триазоло[3,4-a]изохинолил и тетрагидрохинолинил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, подбрани

от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_1 - C_4 -алкиленил, C_{1-2} -халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_4 -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_2 - C_4 -алкенил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_4 -алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-2} -халоалкил, C_{1-4} -аминоалкил, нитро, amino, хидрокси, оксо, циано, аминосулфонил, C_{1-2} -алкилсулфонил, халосулфонил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкоксикаронил, C_{1-4} -алкоксикарбониламино- C_{1-4} -алкил,



C_{1-4} -хидроксиалкил,

и C_{1-4} -алкокси,

за предпочитане бромо, хлоро, флуоро, йодо, нитро, amino, циано, аминоетил, Вос-аминоетил, хидрокси, оксо, аминосулфонил, 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-

2-(1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил,
 1-(4-морфолинил) -2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил,
 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-
 пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-
 4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-
 илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил,
 пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил,
 пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-
 пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил,
 пиролидинилбутенил, флуоросульфонил, метилсульфонил,
 метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил,
 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил,
 аминометилкарбонил, диметиламинометилкарбонил,
 3-этоксикарбонил-2-метил-фу-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил,
 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил,
 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрахидропиридил),
 имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил,
 гидроксibuтил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил,
трет.-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил,
 пентафлуороетил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил,
 1,1-ди(трифлуорометил) -1- хидроксиметил,
 1,1-ди(трифлуорометил) -1-(пиперидинилетокси)метил.
 1,1-ди[трифлуорометил] -1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-
 хидроксиетил, 2-хидроксиетил, трифлуорометокси,
 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил,
 2-(N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси,
 4-хлорофеноксид, фенилоксид, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-
 азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-
 илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси,
 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пиперидин-4-

илметокси, пиперидин-4-илметокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

хидрокси,

амино,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₂-алкиламино,

аминосулфонил,

C₁₋₆-циклоалкил,

циано,

C₁₋₂-хидроксиалкил,

нитро,

C₂₋₃-алкенил,

C₂₋₃-алкинил,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

5-6-членен хетероцикл-С₁₋₆-алкиламино,

незаместен или заместен фенил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероцикл,

за предпочитане H, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил,

етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил,

циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил,

трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,

карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил,

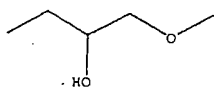
незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен

хетероарил, избран от

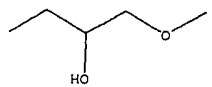
тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил,
по-специално хлоро, флуоро, бромо, amino, хидрокси, метил,
етил, пропил, оксо, диметиламино, аминсулфонил,
циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил,
трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил,
незаместен или заместен фенил и незаместен или
заместен хетероарил, избран от

тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил;

R^4 е избрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил и

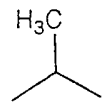


за предпочитане директна връзка, етил, бутил и



R^2 е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен
халоалкил, amino- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил,

за предпочитане метиленил, етиленил,



аминоетиленил;

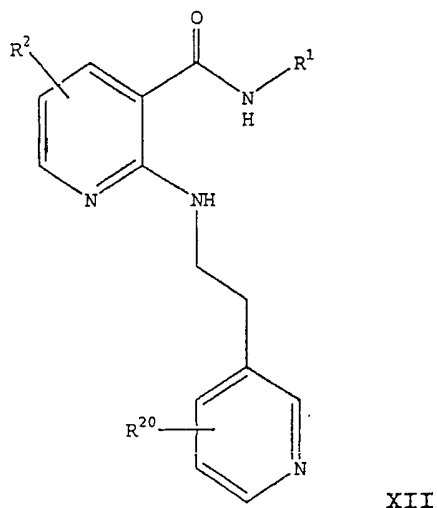
R^e и R^f са независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил,

за предпочитане трифлуорометил; и

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор
заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен
хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_{1-3} -
алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;
при условие, че R^1 е заместено с по избор заместен фенилокси, по
избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен
4-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкокси, по избор заместен 4-6-
членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен

хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен
хетероциклилкарбонил, по избор заместен 4-6-членен
хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси или
 C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси; още при условие, че R не
е 3-пиридил, когато R^5 е CH_2 ;
и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

Изобретението се отнася още до съединения с формула XII

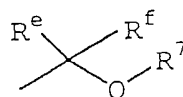


в която R^1 е подбрано от незаместен или заместен
арил, за предпочитане фенил, тетрахидронафтил, инданил,
инденил, и нафтил,
циклоалкил, за предпочитане циклохексил,
5-6-членен хетероарил, за предпочитане изоксазолил, пиразолил,
тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил и
пиридазинил, и
9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен
хетероциклил, за предпочитане 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-
тетрахидро-изохинолил, изохинолил, хинолил, индолил,
изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, нафтиридинил,
хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-

1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]изохинолил, тетрахидрохинолинил, индазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бинзоксазолил и бензтиазолил; заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, подбрани

от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁-C₄-алкиленил, C₁₋₂-халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил-C₁-C₄-алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил-C₂-C₄-алкенил, по избор заместен 4-6 membered хетероцикпил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил-C₁-C₄-алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикпил-C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₂-халоалкил, C₁₋₄-аминоалкил, нитро, amino, хидрокси, оксо, циано, аминосулфонил, C₁₋₂-алкилсулфонил, халосулфонил, C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбонил, C₁₋₄-алкоксикарбониламино-C₁₋₄-алкил,

C₁₋₄-хидроксиалкил,



и C₁₋₄-алкокси,

за предпочитане бромо, хлоро, флуоро, йодо, нитро, amino, циано, aminoетил, Вос-aminoетил, хидрокси, оксо, аминосулфонил, 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2-(1-

метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил) -
 2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-
 илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил,
 пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-
 илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил,
 пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-
 илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-
 пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил,
 пиролидинилбутенил, флуоросульфонил, метилсульфонил,
 метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил,
 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил,
 аминометилкарбонил, диметиламинометилкарбонил,
 3-етоксикарбонил-2-метил-*fur*-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-
 метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил,
 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил),
 имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил,
 гидроксипропил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет.-бутил,
 втор.-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил,
 нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)
 -1-гидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-
 (пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-
 (метоксиетоксиетокси)метил, 1-гидроксиетил, 2-гидроксиетил,
 трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил,
 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино)етил,
 диметиламиноетокси, 4-хлорофеноксид, фенилоксид, азетидин-3-
 илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси,
 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-
 илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пиперидин-4-
 илметокси, пиперидин-4-илметокси, 1-метилпиперидин-4-илокси,
 изопропокси, метокси и етокси;

R^2 е един или повече заместители независимо подбрани от

Н,
хало,
хидрокси,
амино,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-2} -алкиламино,
аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
циано,
 C_{1-2} -хидроксиалкил,
нитро,
 C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
5-6-членен хетероцикл- C_{1-6} -алкиламино,
незаместен или заместен фенил и
незаместен или заместен 5-6-членен хетероцикл,
за предпочитане Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил,
етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил,
циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил,
трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил,
незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен
хетероарил, подбран от

тиенил, фурил, пиридил, имидазолил и пиразолил;

R^e и R^f са независимо подбрани от Н и C_{1-2} -халоалкил,

за предпочитане трифлуорометил;

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1-C_3 -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;
и

R^{20} е един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил, C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкокси-по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино- C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси, и по избор заместен хетероциклил- C_{2-4} -алкинил,

за предпочитане хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропинил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокси;

и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

Семейство от специфични съединения от особен интерес в рамките на формула I се състои от съединения и техни фармацевтично приемливи производни, както следва:

N- (4-Изопропилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- [3- (Изопропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- [3-Изохинолил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- [4-Изопропилфенил] {2- [(2- (3-пиридил) етил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- [4- (трет.-Бутил)фенил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Метилпропил) фенил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {2- [(2- (3-Пиридил) этил)амино] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(4-Пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- {4- [2,2,2- трифлуоро-1-гидрокси-1- (трифлуорометил) этил] фенил} карбоксамид;
- N- [5-(трет.-Бутил) изоксазол-3-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [5- (трет.-Бутил) -1-метилпиразол-3-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) (1,3-триазол-2-ил)] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [5- (трет.-Бутил) (1,3,4-тиадиазол-2-ил)] (2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (4-Гидроксибутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [2- (4-Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- 5-Бromo-N- [2- (4-хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2-(4-Феноксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-Метоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3,4-Диметоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-Гидрокси-3-етоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;

- N- [2- (4-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-(трет.-Бутил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2-(3-Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3- (Трифлуорометил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3-Етоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3,4-Диметилфенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3 -пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (1,3-Бензодиоксол-5-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-Метилфенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-Хидроксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3,4-Диметоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-Бромфенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3,4-Дихлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-(Флуоросулфонил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (3,5-(Диметокси) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;

- N- [2- (2,4-Дихлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (2-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (2-Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (4-(Аминосулфонил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (2-Тиенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2- (Пиридин-2-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [2- (Пиридин-3-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- [2-(Пиридин-4-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- (4-Фенилбутил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- (2-Хидрокси-3-феноксипропил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- {6-Хлоро-5-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- {5-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) амино] -N- [4-*трет.*-бутил -3- (1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) фенил] (3-пиридил) карбоксамид;
- N- (3,4-Дихлорофенил) {6- [(2-морфолин-4-илетил) амино] -2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-(Морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- (4- {2- [(трет.-Бутокси) карбониламино] этил} фенил) {2- [(4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (2-Аминоэтил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3- пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3-нитрофенил] {2- [{2- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3-Амино-4-(трет.-бутил) фенил] {2- [{2- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3- пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Аминосулфонил-4-хлорофенил) {2- [{4- пиридилметил)амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- {3- [(4-Метилпиперазинил) сулфонилфенил]} {2- [(4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1,2,2,2-Пентафлуорэтил) фенил] {2- [(4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-Нонафлуоробутил) фенил] {2- [(4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(2- (1,2,4- триазилил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- [2- { [2- (2-Пиридиламино) этил) амино] (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(1- (2-Пиридил) пиролидин-3-ил) амино] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (3-трифлуорометил-фенил) - никотинамид;
- { 2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (8- хинолил) карбоксамид гидрохлорид;
- N- [4- (4-Хлорофенокси) фенил] { 2- [(4-пиридилметил) амино] (3- пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;

- {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (2,3,4-трифлуорофенил) карбоксамид гидрохлорид;
- N- (2-Нафтил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (2-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- { 2- [(4-Пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (5,6,7,8-тетрахидронафтил) карбоксамид гидрохлорид;
- N- (2Н-Бензо[3,4-d]1,3-диоксолен-5-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- Нафтил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- [3-Бензилфенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (Циклогексилетил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (Циклогексилетил) { 2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- Индан-2-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- [4- {трет.-Бутил} фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-втор.-Бутил-фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-Метилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {2- [(4-Пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [4-трифлуорометокси) фенил] карбоксамид;
- N- (4- Етилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- (4-Бутилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид;
- N- (4-Йодофенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] {3-пиридил) }
карбоксамид;
- N- [3- (Хидроксиетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Этилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид;
- Етил 2-метил -5- [3- ({2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбониламино) фенил] фуран-3-карбоксилат;
- N- [3-Фенилфенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-Бензилфенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид;
- N- (6-Етил (2-пиридил)) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (6-Пропил (2-пиридил)) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-(трет.-Бутил) (2-пиридил)] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Хидроксифенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид;
- N- [4-(Метилетил) (2-пиридил)] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- [3,5-бис (Трифлуорометил) фенил] {2- [(4-
пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- [4-Хлоро-3- (трифлуорометил) фенил] {2- [(4-
пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (3-Хлорофенил) {2- [(2- (4-пиридил) етил) amino] (3-
пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;

- N- (4-Феноксифенил) {2- [(2- (2-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- 2- [(Бензо[b]тиофен-3-илметил) амино] (3-пиридил) } -N- (4-феноксифенил) карбоксамид;
- N- [4-Феноксифенил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-(Метилсульфонил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (1-Ацетилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индолин-6-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-6-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-5-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-7-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (трет.-Бутил) пиразол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Фенилпиразол-5-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- {2- [2-(диметиламино) етокси] -5- (трет.-бутил) фенил} {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } формаид;
- N- [1-(1-Метил- (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- [1- (1-Метил- (4 -пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (2-Пиперидилэтил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (2-Пиперидилацетил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3,3-Диметил-1- (1-метил (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,3-Диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (1-Метил- (4-пиперидил)) индол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1-Диметил-3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(2- [(1-метил (4-пиперидил)) - метокси] (4-пиридил) } метил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Бромо-2-флуорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] (2- { [(2-хлоро (4-пиридил)) метил] амино} [3-пиридил)) карбоксамид;
- {2- [(2- [3- {Диметиламино) проп-1-инил] (4-пиридил) } метил) амино] (3-пиридил) } -N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксамид;
- (2- { [(2-Метокси (4-пиридил)) метил] амино} (3-пиридил)) -N- [4- {метилэтил) фенил} карбоксамид;
- N- {3- [3- (Диметиламино) пропил] -5- {трифлуорометил) фенил} - {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-пиперид-1-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-пиролидин -1- илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (1E) -4- Пиролидин -1- илбут-1-енил) -4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3- пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1-(2-Морфолин-4-илетил) индол-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-(трет.-Бутил) фенил] {2- [(пиримидин-4-илметил) amino] {3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Хлорофенил) {2- [(пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- [2- [(Пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {4- [(4-пиридилметил) amino] пиримидин-5-ил} карбоксамид;
- (2- { [(2- {2- [2- (Диметиламино) етокси] етокси} (4-пиридил)) метил amino] (3-пиридил)) -N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(4- Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- {4- [2,2,2-трифлуоро -1- (2-пиперидилетокси) -1- (трифлуорометил) етил] фенил } карбоксамид;
- (2- { [(2- {2- [2- (Диметиламино) етокси] етокси} (4-пиридил)) метил] amino} -6-флуоро (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] { 6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {6- Флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- [4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- {6-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;

- N- (1-Бромо (3-изохинолил)) {6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -карбоксамид;
- N- (4-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (4-Фенилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (3-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (4-Циклогексилфенил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (4-Имидазол-1-илфенил) {2- [[4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Морфолин-4-илфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] 3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (4-Цианонафтил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- {2- [(4-Пиридилметил)амино] (3-пиридил) } -N- [4-(трифлуорометил)фенил] карбоксамид гидрохлорид;
- Метил-4- ({2- [(4-пиридилметил) амино] -3-пиридил} карбониламино) бензоат гидрохлорид;
- N- [4- (Изопропил)фенил] { 2- [(4-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] { 2- [(6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {2- [(6-Хинолилметил)амино] (3-пиридил) } -N- [3-(трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) { 3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил) } карбоксамид;
- N-фенил {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил)) карбоксамид;

- N- (4-хлорофенил) -3- [(4-пиридинилметил) амино] -4-
пиридинкарбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (3, 4-дихлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } -карбоксамид;
- N- (3-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-хлорофенил] {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {3- [(6-хинолилметил) амино] (2-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-
пиридил) } -карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {6-метил-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-флуоро-4-метилфенил) {6-метил-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (3-
флуорофенил) карбоксамид;
- N-(3-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N- (4 -хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (4-
пиридил) } карбоксамид;

- N- (3-флуоро-4-метилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-хинолилметил)амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(5-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилетил) амино] -5- (3-тиенил) - (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) { 5- (4-метоксифенил) -2- [(4-пиридилметил) амино] - (3-пиридил) } карбоксамид; и
- N- (4-хлорофенил) {5-бромо-2- [(4-пиридилгаетил) амино] -(3-пиридил) } карбоксамид.

Семейство от специфични съединения от особен интерес в рамките на формула II' се състои от съединения и техни фармацевтично приемливи соли, както следва:

- 2- { [2- (1-Изопропил-азетидин-3-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) - никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2-(1-изопропил-азетидин-3-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- [(2, 3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- { 4- [1-метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3, 3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(2,3-дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [3,3-диметил-1-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [3,3-диметил-1- (1-метилпиперидин-4-илметил) -2, 3-дихидро-1H-индол-6-ил] -никотинамид;

- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил } -амино) -никотинамид;
- 2- ({2- [2- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2-этилпиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2 - ({2- [2-(1-метил-пирролидин-2-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил } -амино) -никотинамид;
- 2- ({2- [2- (1-Метил-пирролидин-2-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид;
- N- (4-Пентафлуороэтил-фенил) -2- { [2- (2-пирролидин-1-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (2-пирролидин-1-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- (2-пиридин-4-ил-етиламино) -никотинамид;
- N- [3- (4-Метил-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороэтил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороэтил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;

- N- {4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- ({ 2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н- индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (1-Вос-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н- индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3, 3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2, 3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N - [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1Н-индол -6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3-(1-Вос-пиперидин-4-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -2,3-дихидро-1Н- индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1- (2-Вос-амино-ацетил) -2,3-дихидро-1Н- индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;

- N- [3,3-Диметил-1- (2-Вос-амино-ацетил) -2,3-дихидро-1Н- индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропокси)] -пиридин-4-илетил] -амино} - N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- (S) 2- { [2- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино)] -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} никотинамид;
- N- [4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} - N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} - N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2-(2-Морфолин-4-ил-етокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} - N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)] -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;

- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} - никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H- индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино } -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} - N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- (R) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пирролидин-2-илметокси) -придин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пирролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Метил-пирролидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- [1-Метил-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-трет.-Бутил-4-(1-Вос-пирролидин-2-илметокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { (2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил) -амино) -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;

- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трет.-бутил-изоксазол-5-ил) -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино) -N- (3,9,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-гексахидро-1Н-3-аза-флуорен-6-ил) -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-Имидазол-1-илфенил) {2- [(4-пидидилметил)амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-метил-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2-(1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;

- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -
амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пирролидин-2-ил) -
етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({ 2-
[2- (1-метил-пирролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-
илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (4-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-
пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -
амино} -N- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил) -5-
трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2-(1-метил-пиперидин-4-
илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3- (1- Вос-азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -
2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-азетидин-3-
илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-
пиридил) } карбоксамид фосфатна сол;
- N-(4-Морфолин-4-илфенил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-
пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N -(4-Цианонафтил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-
пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- {2- [(4-Пиридилметил)амино] (3-пиридил) } -N- [4-
(трифлуорометил)фенил] карбоксамид гидрохлорид;
- Метил- ({2- [(4-пиридилметил) -) амино] -3-
пиридил} карбониламино)бензоат, гидрохлорид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (2,2,4-триметил-3,4-
дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -никотинамид;

- N- (4-Ацетил-2,2-диметил-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (2,2-Диметил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино } -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- N- (4,4-Диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил-7-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил) -амино) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- ({2- [2- (1-метил -пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (3-трифлуорометилфенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-6-илметил) -амино] -N- [3- (1-Воспиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид;
- N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид гидрохлорид;
- (R) N- [3-(2-Гидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (S) N- [3- (2-Гидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [4-трет.-Бутил-3-(1-метил-пиперидин-4-илметокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-(1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;

- N- [4-Пентафлуороетил -3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (3-трифлуорометил-фенил) -
никотинамид гидрохлорид;
- N- (4-Имидазолил-1-илфенил) { 2- [(4-пиридилметил)амино] (3-
пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дигидро-бензофуран-6-ил) -2- [(пиридин-4-
илметил) -амино] -никотинамид гидрохлорид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (4-трет.-бутил-фенил) -
никотинамид гидрохлорид;
- N- [4-Трифлуорометил -3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (S) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-
фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-трифлуорометил-
фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-
фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -
пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3-Трифлуорометил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-
илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-
илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3- (3-Пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-(3-Морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-
пиперидин-4-илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;

- N- (3,3-Диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил)амино] (3-пиридил) } карбоксамид едисилат;
- N- {4-трет.-Бутил-3- [2- (1-Вос-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-3-(1-метил-азетидин-3-илметокси) -фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ-бензо[д]изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [1,1,4,4-Тетраметил-1,2,3,4-тетрахидро-нафт-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- { 4- [1-Метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- (4- [1-метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил) -никотинамид;
- N- (3, 3 -Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил } -амино) -никотинамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -4-трифлуорометил-фенил] -никотинамид хидрохлорид;
- N- (2,2-Диметил-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4,4-Диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино) -никотинамид;

- N- (3,3-Диметилиндорин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) - 2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3, 3-Диметил-1-(пиперидин-4-илметил) -2, 3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) - 2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиперидин-4-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(пиролидин-2-илметокси) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3-(пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил)] -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид гидрохлорид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [(2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;

- N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (Азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) никотинамид;
- N- (2,3,3-Триметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо[д]изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -бензамид;
- N- (4, 4-Диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид хидрохлорид;
- N- [3,3-Диметил-1,1-диоксо-2- (2-пиперидин-1-ил-етил) -2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо[д]изотиазол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид; и
- N- [2-(2-Диметиламино-етил) -3,3-диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо[д]изотиазол-6-ил] -2 - [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.

Индикации

Съединенията от настоящото изобретение ще бъдат полезни, без да се ограничават до това, за превенция или лечение на свързани с ангиогенезата заболявания. Съединенията от изобретението имат кинази инхибиторна активност, каквато е VEGFR/KDR инхибиторната активност. Съединенията съгласно изобретението са полезни при лечение като антинеоплазийни агенти или за да минимизират вредните ефекти от VEGF.

Съединенията съгласно изобретението биха били полезни за лечението на неоплазия, включително рак и метастази, обхващащи, но без да се ограничават до тях: карцинома, като рак на пикочния мехур, гърдата, дебелото черво, бъбрек, черния дроб, белия дроб (включително дребноклетъчен белодробен рак), хранопровода, жлъчния мехур, яйчник, панкреаса, стомаха, маточната шийка, щитовидната жлеза, прос-

татната жлеза и кожата (включително карцинома на сквамозните клетки); хемопоезни тумори с лимфен произход (включително левкимия, остра лимфоцитна левкимия, остра лимфобластна левкимия, В-клетъчна лимфома, Т-клетъчна лимфома, лимфома на Ходжкинс, не-Ходжкинова лимфома, ресничесто-клетъчна лимфома и лимфома на Бъркет); хемопоезни тумори с костно-мозъчен произход (включително остри и хронични миелогенозни левкимии, миелодиспластичен синдром и промиелоцитна левкимия); тумори с мезенхимален произход (включително фибросаркома и рабдомиосаркома, и други саркоми, примерно на мека тъкан и кост); тумори на централната и периферната нервна система (включително астроцитома, невробластома, глиома и шваноми); и други тумори (включително меланома, семинома, тератокарцинома, остеосаркома, ксенодерма пигментосум, кератоктантома, рак на фоликулите на щитовидната жлеза и саркома на Капоси).

За предпочитане съединенията са полезни за лечението на неоплазия, подобрена от рак на белия дроб, рак на дебелото черво и рак на гърдата.

Съединенията също биха били полезни за лечение на офталмологични състояния, като отхвърляне на присадена роговица, очна неоваскуларизация, ретинна неоваскуларизация, включително неоваскуларизация вследствие на нараняване или инфекция, диабетична ретинопатия, ретролентна фиброплазия и неоваскуларна глиома; исхемия на ретината; кръвоизлив в стъкловидното тяло; язвени заболявания, като гастритна язва; патологични, но не злокачествени, състояния като хемангиоми, включително детски хемангиоми, ангиофиброма на назофаринкса и аваскуларна некроза на костта; и разстройства на женската репродуктивна система, като ендометриоза. Съединенията са също полезни за лечение на отоци и състояния на съдова хиперпропускливост.

Съединенията съгласно изобретението са полезни при терапия на пролиферативни заболявания. Тези съединения могат да бъдат използ-

вани за лечението на възпалителни ревматоидни или ревматични болести, и по-специално такива с прояви в двигателния апарат, примерно различни възпалителни ревматоидни заболявания, и по-специално хроничен полиартрит, включително ревматоиден артрит, ювенилен артрит или артропатичен псориазис; паранеопластичен синдром или туморно-предизвикани възпалителни заболявания, нечисти ефузии, колагеноза, като системна лупусна еритематоза, полимиозит, дерматомиозит, системна склеродермия или смесена колагеноза; постинфекционен артрит (когато по или в засегнатата част на тялото не се откриват живи патогенни организми), серонегативен спондилоартрит, като анкилозиращ спондилит; васкулит, саркоидози или артрози; както и всяка комбинация от тях. Пример за смущение, свързано с възпаление, е синовиално възпаление, примерно синовит, включително всички отделни форми на синовит, и по-специално синовит на бурсата и пурулентен синовит, доколкото той не е индуциран от кристали. Такова синовиално възпаление може да бъде последица от или във връзка с някакво заболяване, примерно артрит, примерно остеоартрит, ревматоиден артрит или артрит деформанс. Настоящото изобретение е освен това приложимо към системното лечение на възпаления, например възпалителни заболявания или състояния на ставите или двигателния апарат в зоната на захващане на сухожилията към костта и на сухожилните обвивки. Такова възпаление може да бъде например последица от или във връзка със заболяване или освен това (в по-широкия смисъл на изобретението) с хирургическа интервенция, включващи по-специално ендопатийна инсерция, миофасциален синдром и тендомиоза. Настоящото изобретение е освен това специално приложимо за лечението на възпаление, например възпалително заболяване или състояние на съединителните тъкани, включително дерматомиозит и миозит.

Съединенията съгласно изобретението са полезни при терапия на пролиферативни заболявания. Тези съединения могат да бъдат използ-

вани за лечението на възпалителни ревматоидни или ревматични болести, и по-специално такива с прояви в двигателния апарат, примерно различни възпалителни ревматоидни заболявания, и по-специално хроничен полиартрит, включително ревматоиден артрит, ювенилен артрит или артропатичен псориазис; паранеопластичен синдром или туморно-предизвикани възпалителни заболявания, нечисти ефузии, колагеноза, като системна лупусна еритематоза, полимиозит, дерматомиозит, системна склеродермия или смесена колагеноза; постинфекционен артрит (когато по или в засегнатата част на тялото не се откриват живи патогенни организми), серонегативен спондилоартрит, като анкилозиращ спондилит; васкулит, саркоидози или артрози; както и всяка комбинация от тях. Пример за смущение, свързано с възпаление, е синовиално възпаление, примерно синовит, включително всички отделни форми на синовит, и по-специално синовит на бурсата и пурулентен синовит, доколкото той не е индуциран от кристали. Такова синовиално възпаление може да бъде последица от или във връзка с някакво заболяване, примерно артрит, примерно остеоартрит, ревматоиден артрит или артрит деформанс. Настоящото изобретение е освен това приложимо към системното лечение на възпаления, например възпалителни заболявания или състояния на ставите или двигателния апарат в зоната на захващане на сухожилията към костта и на сухожилните обвивки. Такова възпаление може да бъде например последица от или във връзка със заболяване или освен това (в по-широкия смисъл на изобретението) с хирургическа интервенция, включващи по-специално ендопатийна инсерция, миофасциален синдром и тендомиоза. Настоящото изобретение е освен това специално приложимо за лечението на възпаление, например възпалително заболяване или състояние на съединителните тъкани, включително дерматомиозит и миозит.

Освен това някои от тези съединения могат да бъдат използвани като активни агенти срещу изгаряния, хронично белодробно заболява-

не, удар, полипи, анафилаксия, хронично и алергично възпаление, синдром на хиперстимулация на яйчниците, церебрален оток, асоцииран с мозъчен тумор, голяма надморска височина, церебрален или пулмонален едем, индуциран от травма или хипоксия, очен и макуларен оток, асцит и други заболявания, чиито прояви включват съдова хиперпропускливост, ефузии, ексудати, протеинова екстравазация или оток. Съединенията ще са полезни също при лечение на смущения, при които протеиновата екстравазация води до натрупване на фибрин и извънклетъчен матрикс, промоциращи стромна пролиферация (например фиброза, цирхоза и тунелен китков синдром).

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечението на язви, включително бактериални, гъбични, язви на Моорен и язвен колит.

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечението на състояния, когато нежелана ангиогенеза, едем или стромни натрупвания настъпват при вирусни инфекции, като херпес симплекс, херпес зостер, СПИН, саркома на Капоси, протозойни инфекции и токсоплазмози, посттравматично състояние, облъчване, удар, ендометриоза, синдром на хиперстимулация на яйчниците, системен лупус, саркоидоза, синовит, болест на Crohn, сърповидна анемия, лаймска болест, пемфигрид, болест на Paget, хипервискозитетен синдром, болест на Osier-Weber-Rendu, хронично възпаление, хронично оклузивно пулмонално заболяване, астма и възпалителни ревматоидни или ревматични заболявания. Съединенията са също полезни за намаляването на подкожните мазнини и за лечението на затлъстяване.

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечение на очни състояния, като очен и макуларен оток, очно неоваскуларно заболяване, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, оптични ями, хронично отлепване на ретината, постлазерни услож-

нения, глаукома, конюнктивит, болест на Stargardt и болест на Eale, в допълнение към ретонапатия и макуларна дегенерация.

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечението на сърдечно-съдови състояния, като атеросклероза, рестеноза, артериосклероза, съдови оклузии и запушване на каротидната артерия.

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечението на свързани с рак индикации, като твърди тумори, саркоми (и по-специално саркома на Ewing и остеосаркома), ретинобластома, рабдомиосаркома, невробластома, хемопоезна злокачественост, включително левкимия и лимфома, предизвикани от тумори плеврални или перикардиални ефузии и злокачествен асцит.

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни при лечението на диабетични състояния като диабетична ретинопатия и микроангиопатия.

Съединенията от това изобретение могат също да действат като инхибитори на други протеин кинази, примерно p38, EGFR, CDK-2, CDK-5, IKK, JNK3, и така да бъдат полезни при лечението на заболявания, свързани с други протеин кинази.

Освен че са полезни за лечение на хора, тези съединения са също полезни за ветеринарно лечение на домашни животни, екзотични животни и селскостопански животни, включително бозайници, гризачи и други подобни. Сред повече предпочитаните животни са конете, кучетата и котките.

Както се използват тук, съединенията съгласно настоящото изобретение включват техни фармацевтично приемливи производни.

Дефиниции

Терминът „лечение“ включва терапевтично лечение, както и профилактично лечение (или превеция на началото на смущения изцяло,

или забавяне на началото на предклинично очевидния стадий на болестта у индивидите).

Терминът „превенция“ включва или предотвратяване на началото на смущения изцяло, или забавяне на началото на предклинично очевидния стадий на болестта у индивидите. Това включва профилактично лечение на онези, за които съществува риск да развият заболяване, като например рак; „профилактика“ е друг термин за превенция.

„Фармацевтично приемливи производни“ означава всяка сол, естер на съединение от настоящото изобретение или всяко друго съединение, които при прилагане на пациент са способни да осигурят (пряко или непряко) съединение от това изобретение, метаболит или остатък от него, характеризиращи се със способността да инхибират ангиогенезата.

Фразата „терапевтично ефективно“ е предназначена да определи количеството от всеки агент, което ще постигне целта да се подобри тежестта на заболяването и честотата на разпространението му, при лечение с всеки агент сам за себе си, като се избегнат неблагоприятни странични ефекти, обикновено свързани с алтернативни терапии. Например ефективните неопластични терапевтични агенти удължават периода, за който пациентът издържа болестта, инхибират бързопролифериращия клетъчен растеж, който се асоциира с неоплазмата, или повлияват регресия на неоплазмата.

Терминът „Н“ означава единичен водороден атом. Този радикал може да бъде присъединен например към един кислороден атом, за да образува хидроксилен радикал.

Там, където е използван терминът „алкил“, както самостоятелно, така и в състава на други термини като „халоалкил“ и „алкиламино“, той обхваща линейни или разклонени радикали, които имат един до около дванадесет въглеродни атома. Повече предпочитани алкил радикали са „нисш алкил“ радикалите, които имат един до около шест въглеродни атома. Примерите за такива радикали включват метил, етил, n-пропил,

изопропил, n-бутил, изобутил, *втор.*-бутил, *трет.*-бутил, пентил, изоамил, хексил и други подобни. Дори още повече предпочитани са нисш алкил радикалите, които имат един или два въглеродни атома. Терминът „алкиленил“ обхваща мостови двувалентни алкил радикали, като метиленил и етиленил. Терминът „нисш алкил, заместен с R²“ не включва ацетал част.

Терминът „алкенил“ обхваща линейни или разклонени радикали, които имат поне една двойна връзка въглерод-въглерод и са с два до около дванадесет въглеродни атома. Повече предпочитани алкенил радикали са „нисш алкенил“ радикалите, които имат два до около шест въглеродни атома. Най-предпочитани нисш алкенил радикали са радикалите, които имат два до около четири въглеродни атома. Примерите за алкенил радикали включват етенил, пропенил, алил, пропенил, бутенил и 4-метилбутенил. Термините „алкенил“ и „нисш алкенил“ обхващат радикали, които имат „цис“ и „транс“ ориентация, или алтернативно NE⁴ и „Z“ ориентация.

Терминът „алкинил“ означава линейни или разклонени радикали, които имат поне една тройна връзка въглерод-въглерод и два до около дванадесет въглеродни атома. Повече предпочитани алкинил радикали са „нисш алкинил“ радикалите, които имат два до около шест въглеродни атома. Най-предпочитани са нисш алкинил радикалите, които имат два до около четири въглеродни атома. Примерите за такива радикали включват пропаргил, бутинил и други подобни.

Терминът „хало“ означава халогени като флуорни, хлорни, бромни или йодни атоми.

Терминът „халоалкил“ обхваща радикали, в които всеки един или повече от алкил въглеродните атоми е заместен с хало, както е дефинирано по-горе. Специално обхванати са монохалоалкил, дихалоалкил и полихалоалкил радикали, включително перхалоалкил. Един монохалоалкил радикал може да има например йодо, бромно, хлоро или флуоро

атом. Дихало и полихалоалкил радикалите могат да имат два или повече еднакви халоатома или комбинация от различни хало радикали. „Нисш халоалкил“ обхваща радикали, които имат 1-6 въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са нисш халоалкил радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Примерите за халоалкил радикали включват флуорометил, дифлуорометил, трифлуорометил, хлорометил, дихлорометил, трихлорометил, пентафлуороетил, хептафлуоропропил, дифлуорохлорометил, дихлорофлуорометил, дифлуороетил, флуоропропил, дихлороетил и дихлоропропил. „Перфлуороалкил“ означава алкил радикали, в които всички водородни атоми са заменени с флуоро атоми. Примерите включват трифлуорометил и пентафлуороетил.

Терминът „хидроксиалкил“ обхваща линейни или разклонени алкил радикали, които имат един до около десет въглеродни атома, всеки от които може да бъде заместен с един или повече хидроксилни радикала. Повече предпочитаните хидроксиалкилни радикали са „нисш хидроксиалкил“ радикалите, които имат един до шест въглеродни атома и един или повече хидроксил радикала. Примерите за такива радикали включват хидроксиметил, хидроксиетил, хидроксипропил, хидроксипропил и хидроксигексил. Дори повече предпочитани са нисш хидроксиалкил радикалите, които имат един до три въглеродни атома.

Терминът „алкокси“ обхваща линейни или разклонени окси-съдържащи радикали, всеки от които има алкил участъци с един до около десет въглеродни атома. Повече предпочитани алкокси радикали са „нисш алкокси“ радикалите, които имат един до шест въглеродни атома. Примерите за такива радикали включват метокси, етокси, пропокси, бутокси и *трет.*-бутокси. Дори повече предпочитани са нисш алкокси радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Алкокси радикали могат да бъдат по-нататък заместени с един или повече халоатома, например флуоро, хлоро или бром, за да се получат „халоалкокси“ радикали. Дори още повече предпочитани са нисш халоалкокси радикалите, които

имат един до три въглеродни атома. Примерите за такива радикали включват флуорометокси, хлорометокси, трифлуорометокси, трифлуороетокси, флуороетокси и флуоропропокси.

Терминът „арил“, самостоятелно или в комбинация, означава карбоциклична ароматна система, съдържаща един или два пръстена, в която такива пръстени могат да бъдат свързани заедно чрез кондензиране. Терминът „арил“ обхваща ароматни радикали, като фенил, нафтил, инденил, тетрахидронафтил и инданил. Повече предпочитан арил е фенилът. Споменатата „арил“ група може да има един до три заместители, като нисш алкил, хидроксил, хало, халоалкил, нитро, циано, алкокси и нисш алкиламино. Фенил, заместен с $-O-CH_2-O-$, образува арил бензодиоксолил заместител.

Терминът „хетероциклил“ обхваща наситени, частично наситени и ненаситени хетероатом-съдържащи пръстеновидни радикали, където хетероатомите могат да бъдат подбрани от азот, сяра и кислород. Терминът не включва пръстени, съдържащи $-O-O-$, $-O-S-$ или $-S-S-$ участъци. Споменатата „хетероциклил“ група може да има 1 до 3 заместители, като хидроксил, Вос, хало, халоалкил, циано, нисш алкил, нисш аралкил, оксо, нисш алкокси, amino и нисш алкиламино.

Примерите за наситени хетероциклични радикали включват наситени 3- до 6-членни хетеромоноциклични групи, съдържащи 1 до 4 азотни атома [примерно пиролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пролинил, пиперазинил]; наситена 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща 1 до 2 кислородни атома и 1 до 3 азотни атома [примерно морфолинил]; наситена 3- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща 1 до 2 серни атома и 1 до 3 азотни атома [примерно тиазолидинил]. Примерите за частично наситени хетероциклил радикали включват дихидротиенил, дихидропиранил, дихидрофурил и дихидротиазолил.

Примерите за ненаситени хетероцикличени радикали, наричани още „хетероарил“ радикали, включват ненаситена 5- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща 1 до 4 азотни атома, например пирол, имидазол, пиразол, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазол [примерно 4Н-1,2,4-триазол, 1Н-1,2,3-триазол, 2Н-1,2,3-триазол]; ненаситена 5- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща един кислороден атом, например пиранил, 2-фурил, 3-фурил и т. н.; ненаситена 5- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща серен атом, например 2-тиенил, 3-тиенил и т. н.; ненаситена 5- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща 1 до 2 кислородни атома и 1 до 3 азотни атома, например оксазол, изоксазол, оксадиазол [примерно 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол]; ненаситена 5- до 6-членна хетеромоноциклична група, съдържаща 1 до 3 серни атома и 1 до 3 азотни атома, например тиазол, тиадиазол [примерно 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол].

Терминът обхваща също радикали, където хетероцикличните радикали са кондензирани с арил радикали: ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща един 1 до пет азотни атома, например индол, изоиндол, индолизинил, бензимидазол, хинол, изохинол, индазол, бензотриазол, тетразолопиридазинил [примерно тетразоло [1,5-*b*]пиридазинил]; ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща 1 до 2 кислородни атома и 1 до 3 азотни атома [примерно бензоксазол, бензоксадиазол]; ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща 1 до 2 серни атома и 1 до 3 азотни атома [примерно бензотиазол, бензотиадиазол]; и наситена, частично ненаситена и ненаситена кондензирана хетероциклична група, съдържаща 1 до 2 кислородни или серни атома [примерно бензофурил, бензотиенил, 2,3-дихидро-бензо[1,4]диоксинил и дихидробензофурил]. Предпочитаните хетероциклични радикали включват пет- до десетчлен-

ни кондензирани или некондензирани радикали. Повече предпочитаните примери за хетероарил радикали включват хинолил, изохинолил, имидазолил, пиридил, тиенил, тиазолил, оксазолил, фурил и пиазинил. Други предпочитани хетероарил радикали са 5- или 6-членен хетероарил, съдържащ един или два хетероатома, подбрани от сяра, азот и кислород, подбрани от тиенил, фурил, пиролил, индазолил, пиазолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиперидинил и пиазинил.

Особените примери за не-азот-съдържащ хетероарил включват пиринил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, бензофурил, бензотиенил, и други подобни.

Особените примери за частично наситен и наситен хетероциклил включват пиролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиролинил, пиазолидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрахидропиранил, тиазолидинил, дихидротиенил, 2,3-дихидро-бензо [1,4]диоксанил, индолил, изоиндолил, дихидробензотиенил, дихидробензофурил, изохроманил, хроманил, 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-хинолил, 2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1Н-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-а] изохинолил, 3,4-ди-хидро-2Н-бензо [1,4] оксазинил, бензо[1,4]диоксанил, 2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо[д]изотиазол-6-ил, дихидропиранил, дихидрофурил и дихидротиазолил и други подобни.

Терминът „сулфонил“, използван самостоятелно или в състава на други термини, като алкилсулфонил, означава съответно двувалентни радикали $-\text{SO}_2-$.

Термините „сулфамил“, „аминосулфонил“ и „сулфонамидил“ означават сулфонил радикал, заместен с амин радикал, за образуване на сулфонамид ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$).

Терминът „алкиламиносулфонил“ включва „N-алкиламиносулфонил“, където сулфамил радикали са независимо заместени с един или

два алкил радикал(а). Повече предпочитани алкиламиносулфонил радикали са „нисш алкиламиносулфонил“ радикалите, които имат един до шест въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са нисш алкиламиносулфонил радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Примерите за такива нисш алкиламиносулфонил радикали включват N-метиламиносулфонил, и N-етиламиносулфонил.

Термините „карбокси“ или „карбоксил“, използвани самостоятелно или с други термини, като „карбоксиалкил“, означават $-\text{CO}_2\text{H}$.

Терминът „карбонил“, използван самостоятелно или с други термини, като „аминокарбонил“, означава $-(\text{C}=\text{O})-$.

Терминът „аминокарбонил“ означава амидна група с формула $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

Термините „N-алкиламинокарбонил“ и „N,N-диалкиламинокарбонил“ означават аминокарбонил радикали, независимо заместени съответно с един или два алкил радикала. Повече предпочитани са „нисш алкиламинокарбонил“, които имат нисш алкил радикали, присъединени към аминокарбонил радикал, както е описано по-горе.

Термините „N-ариламинокарбонил“ и „N-алкил-N-ариламинокарбонил“ означават аминокарбонил радикали, заместени съответно с един арил радикал или един алкил и един арил радикал.

Терминът „хетероциклилалкиленил“ обхваща хетероциклични-заместени алкил радикали. Повече предпочитани хетероциклилалкиленил радикали са E5- или 6-членен хетероарилалкиленил“ радикалите, които имат алкил участъци с един до шест въглеродни атома и 5- или 6-членен хетероарил радикал. Дори още повече предпочитани са нисш хетероарилалкиленил радикалите, които имат алкил участъци с един до три въглеродни атома. Примерите включват такива радикали като пиридилметил и тиенилметил.

Терминът „аралкил“ обхваща арил-заместен алкил радикали. Предпочитани аралкил радикали са „нисш аралкил“ радикалите, които

имат арил радикали, присъединени към алкил радикали, които имат един до шест въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са „фенилалкиленил“, присъединени към алкил участъци с един до три въглеродни атома. Примерите за такива радикали включват бензил, дифенилметил и фенилетил. Арилът в споменатия аралкил може да бъде допълнително заместен с хало, алкил, алкокси, халкоалкил и халоалкокси.

Терминът „алкилтио“ обхваща радикали, съдържащи линеен или разклонен алкил радикал с един до десет въглеродни атома, прикрепени към двувалентен серен атом. Дори още повече предпочитани са нисш алкилтио радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Пример за „алкилтио“ е метилтио ($\text{CH}_3\text{S}-$).

Терминът „халоалкилтио“ обхваща радикали, съдържащи халоалкил радикал с един до десет въглеродни атома, присъединен към двувалентен серен атом. Дори още повече предпочитани са нисш халоалкилтио радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Пример за „халоалкилтио“ е трифлуорометилтио.

Терминът „алкиламино“ обхваща „N-алкиламино“ и „N,N-диалкиламино“, където аминокрупи са заместени съответно с един алкил радикал и с два независими алкил радикала. Повече предпочитани алкиламино радикали са „нисш алкиламино“ радикалите, които имат един или два алкил радикала с един до шест въглеродни атома, присъединени към азотен атом. Дори още повече предпочитани са нисш алкиламино радикалите, които имат един до три въглеродни атома. Подходящи алкиламино радикали могат да бъдат моно- или диалкиламино, като N-метиламино, N-етиламино, N,N-диметиламино, N,N-диетиламино и други подобни.

Терминът „ариламино“ означава аминокрупи, които са били заместени с един или два арил радикала, като N-фениламино. Арисамино ра-

дикалите могат да бъдат по-нататък заместени в участъка на арил пръстена на радикала.

Терминът „хетероариламино“ означава аминокрупи, които са били заместени с един или два хетероарил радикала, като N-тиениламино. „Хетероариламино“ радикалите могат да бъдат по-нататък заместени в участъка на хетероарил пръстена на радикала.

Терминът „аралкиламино“ означава аминокрупи, които са били заместени с един или два аралкил радикала. Повече предпочитани са фенол-С₁-С₃-алкиламино радикалите, като N-бензиламино. Аралкиламино радикалите могат да бъдат по-нататък заместени в участъка на арил пръстена.

Термините „N-алкил-N-ариламино“ и „N-аралкил-N-алкиламино“ означават аминокрупи, които са били заместени съответно с един аралкил и един алкил радикал или с един арил и един алкил радикал в една аминокрупа.

Терминът „аминоалкил“ обхваща линейни или разклонени алкил радикали, които имат един до около десет въглеродни атома, всеки един от които може да бъде заместен с един или повече аминокрула. Повече предпочитани аминокрул радикали са „нисш аминокрул“ радикалите, които имат един до шест въглеродни атома и един или повече аминокрула. Примерите за такива радикали включват аминокрутил, аминокрутил, аминокрутил, аминокрутил и аминокрутил. Дори още повече предпочитани са нисш аминокрул радикалите, които имат един до три въглеродни атома.

Терминът „алкиламиноалкил“ обхваща алкил радикали, заместени с алкиламино радикали. Повече предпочитани алкиламиноалкил радикали са „нисш алкиламиноалкил“ радикалите, които имат алкил радикали с един до шест въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са нисш алкиламиноалкил радикалите, които имат алкил радикали с един до три въглеродни атома. Подходящи алкиламиноалкил радикали могат

да бъдат моно- или диалкил заместените, като N-метиламинометил, N-N-диметил-аминоетил, N,N-диетиламинометил и други подобни.

Терминът „алкиламиноалкокси“ обхваща алкокси радикали, заместени с алкиламино радикали. Повече предпочитани алкиламиноалкокси радикали са „нисш алкиламиноалкокси“ радикалите, които имат алкокси радикали с един до шест въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са нисш алкиламиноалкокси радикалите, които имат алкил радикали с един до три въглеродни атома. Подходящи алкиламиноалкокси радикали могат да бъдат моно- или диалкил заместените, като N-метиламиноетокси, N,N-диметиламиноетокси, N,N-диетиламиноетокси и други подобни.

Терминът „алкиламиноалкоксиалкокси“ обхваща алкокси радикали, заместени с алкиламиноалкокси радикали. Повече предпочитани алкиламиноалкоксиалкокси радикали са „нисш алкиламиноалкоксиалкокси“ радикалите, които имат алкокси радикали с един до шест въглеродни атома. Дори още повече предпочитани са нисш алкиламиноалкоксиалкокси радикалите, които имат алкил радикали с един до три въглеродни атома. Подходящи алкиламиноалкоксиалкокси радикали могат да бъдат моно- или диалкил заместените, като N-метиламиноетоксиетокси, N,N-диметиламиноетоксиетокси, N,N-диетиламиноетоксиметокси и други подобни.

Терминът „карбоксиалкил“ обхваща линейни или разклонени алкил радикали, които имат един до около десет въглеродни атома, всеки от които може да бъде заместен с един или повече карбокси радикала. Повече предпочитани карбоксиалкил радикали са „нисш карбоксиалкил“ радикалите, които имат един до шест въглеродни атома и един карбокси радикал. Примерите за такива радикали включват карбоксиметил, карбоксипропил и други подобни. Дори още повече предпочитани са нисш карбоксиалкил радикалите, които имат една до три CH_2 групи.

Терминът „халосулфонил“ обхваща сулфонил радикали, заместени с халогенен радикал. Примерите за такива халосулфонил радикали включват хлоросулфонил и флуоросулфонил.

Терминът „арилтио“ обхваща арил радикали с шест до десет въглеродни атома, присъединени към двувалентен серен атом. Пример за „арилтио“ е фенилтио.

Терминът „аралкилтио“ обхваща аралкил радикали, присъединени към двувалентен серен атом, както е описано по-горе. Повече предпочитани са фенил- C_1 - C_3 -алкилтио радикалите. Пример за „аралкилтио“ е бензилтио.

Терминът „арилокси“ обхваща по избор заместен арил радикали, както е дефинирано по-горе, присъединен към един кислороден атом. Примерите за такива радикали включват фенокси.

Терминът „аралкокси“ обхваща окси-съдържащи аралкил радикали, присъединени през един кислороден атом към други радикали. Повече предпочитани аралкокси радикали са „нисш аралкокси“ радикалите, които имат по избор заместен фенил радикали, присъединени към нисш алкокси радикал, както е описано по-горе.

Терминът „хетероарилокси“ обхваща по избор заместени хетероарил радикали, присъединени към един кислороден атом, както е дефинирано по-горе.

Терминът „хетероарилалкокси“ обхваща окси-съдържащи хетероарилалкил радикали, присъединени през един кислороден атом към други радикали. Повече предпочитани хетероарилалкокси радикали са „нисш хетероарилалкокси“ радикалите, които имат по избор заместени хетероарил радикали, присъединени към нисш алкокси радикал, както е описано по-горе.

Терминът „циклоалкил“ включва наситена карбоциклична групи. Предпочитаните циклоалкил групи включват C_3 - C_6 пръстени. Повече

предпочитаните съединения включват циклопентил, циклопропил и циклохексил.

Терминът „циклоалкенил“ включва карбоциклични групи, които имат един или повече двойни връзки въглерод-въглерод, включително „циклоалкилдиенил“ съединенията. Предпочитаните циклоалкенил групи включват C_3 - C_6 пръстени. Повече предпочитаните съединения включват например циклопентенил, циклопентадиенил, циклохексенил и циклохептадиенил.

Терминът „съдържащ“ означава да бъде с отворен край, включвайки посочения компонент, но без да се изключват другите елементи.

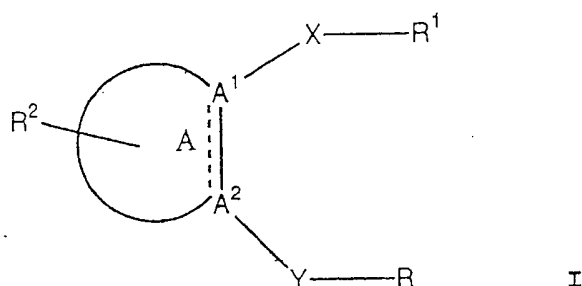
Фразата „формула I-XII“ включва подформули като II'.

Съединенията съгласно изобретението се отличават с кинази инхибиторна активност, каквато е KDR инхибиторната активност.

Настоящото изобретение включва също използването на съединение от изобретението или негова фармацевтично приемлива сол в произвеждането на медикамент за лечението на остро или хронично ангиогенеза-медирано болестно състояние, включително описаните преди. Съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни при произвеждането на противораков медикамент. Съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни също за произвеждането на медикамент за смекчаване или предпазване от заболявания чрез инхибиране на KDR.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав, съдържащ терапевтично ефективно количество от съединение с формули I-XII заедно с поне един фармацевтично приемлив носител, помощно вещество или разредител.

Настоящото изобретение също съдържа метод за лечение на свързани с ангиогенезата смущения при субекти, които имат такива разстройства или са податливи към тях, чрез метод включващ лечение с терапевтично ефективно количество от съединение с формула I



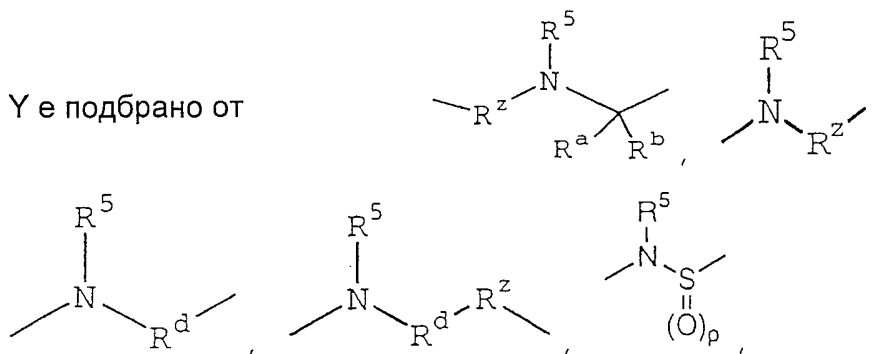
в която всяко A^1 и A^3 е независимо C, CH или N;

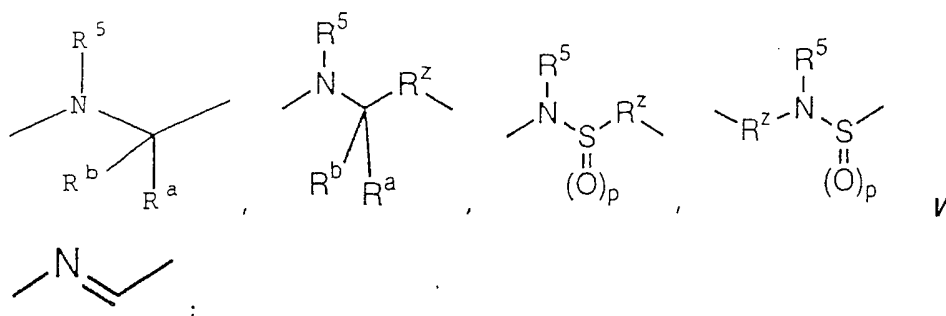
пръстен A е избран от

- 5- или 6-членен частично наситен хетероцикпил,
- 5- или 6-членен хетероарил,
- 9-, 10- или 11-членен кондензиран частично наситен хетероцикпил,
- 9-, 10- или 11-членен кондензиран хетероарил;
- нафтил, и
- 4-, 5- или 6-членен циклоалкенил;



Y е избрано от





в която p е 0 до 2;

R^a и R^b са заместители, независимо подбрани от H, хало, циано, $-\text{NHR}^6$ и C_{1-4} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3 - C_6 циклоалкил;

R^z е подбрано от C_2 - C_6 -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заменена с един кислороден атом или едно $-\text{NH}$;

една от CH_2 групите може да бъде заместена с един или два радикала, подбрани от хало, циано, $-\text{NHR}^6$ и C_{1-4} -алкил, заместен с R^2 ;

R^d е циклоалкил;

R е подбрано от

- заместен или незаместен 5-6-членен хетероциклил,
- заместен арил, и
- заместен или незаместен кондензиран 9-14-членен двуцикличен или трицикличен хетероциклил;

заместеното R е заместено с един или повече заместители,

независимо подбрани от хало, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, нитро, алкиламиноалкоксиалкокси, циано, алкиламиноалкокси, нисш алкил, заместен с R^2 , нисш алкенил, заместен с R^2 , и нисш алкинил, заместен с R^2 ;

R^1 е подбрано от

- заместен или незаместен 6-10-членен арил,

- b) заместен или незаместен 5-6-членен хетероциклил,
 - c) заместен или незаместен 9-14-членен бицикличен или трицикличен хетероциклил,
 - d) циклоалкил, и
 - e) циклоалкенил,
- заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо подбрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкиленил}R^{14})$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, халосулфонил, циано, алкиламиноалкокси, алкиламиноалкоксиалкокси, нитро, нисш алкил, заместен с R^2 , нисш алкенил, заместен с R^2 , и нисш алкинил, заместен с R^2 ;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-COR^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен фенилалкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен хетероариалкиленил, по избор заместен фенил, нисш алкил, циано, нисш хидроксиалкил, нисш карбоксиалкил, нитро, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш аминоксил, нисш алкиламиноалкил и нисш халоалкил;

R^3 е подбрано от H, нисш алкил, фенил, хетероциклил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенилалкил, хетероциклиалкил, C_1-C_6 циклоалкилалкил и нисш халоалкил;

R^4 е подбрано от директна връзка, C_{2-4} -алкиленил, C_{2-4} -алкениленил и C_{2-4} -алкиниленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с един кислороден атом или едно $-NH-$, където R^4 е по избор заместен с хидрокси;

R^5 е избрано от H, нисш алкил, фенил и нисш аралкил;

R^5 е избрано от H, нисш алкил, фенил и нисш аралкил;

R^6 е избрано от H или C_{1-6} -алкил; и

R^{14} е избрано от H, фенил, 5-6-членен хетероцикл и

C_3-C_6 циклоалкил;

и техни фармацевтично приемливи производни;

при условие, че A не е нафтил, когато X е $-C(O)NH-$ и когато R^1 е

фенил когато Y е $-NCH_2-$ и когато R е 4-пиридил; и още при

условие, че R не е незаместен 2-тиенил, 2-пиридил или 3-пиридил

когато Y е $-NHCH_2-$.

Комбинации

Същевременно с това, че съединенията съгласно изобретението могат да бъдат прилагани като единствения активен фармацевтичен агент, те могат също да се използват в комбинации с едно или повече съединения съгласно изобретението или с други агенти. Когато се прилагат като комбинация, терапевтичните агенти могат да бъдат формулирани като отделни състави, които се прилагат по едно и също време или последователно в различно време, или терапевтичните агенти могат да бъдат давани като единствен състав.

Фразата „ко-терапия“ (или „комбинирана терапия“), при дефиниране на използване на съединение съгласно настоящото изобретение и друг фармацевтичен агент, е предназначена да обхване прилагането на всеки агент по последователен начин в режим, който ще осигури благоприятен ефект от лекарствената комбинация, и освен това е предназначена да обхване комбинираното прилагане на тези агенти по действително едновременно начин, като например в единствена капсула, имаща фиксирано съотношение на тези активни агенти, или в няколко отделни капсули за всеки агент.

По-специално прилагането на съединения съгласно настоящото изобретение може да бъде в съчетание с допълнителни терапии, из-

вестни на тези, които са запознати с въпросите на превенцията или лечението на неоплазия, като например с облъчване или с цитостатични или цитотоксични агенти.

Ако са формулирани като фиксирана доза, такива комбинирани продукти използват съединенията от изобретението в рамките на възприетата дозировка. Съединения с формула I могат също така да бъдат прилагани последователно с известни противоракови или цитотоксични агенти, когато комбинирането е неподходящо. Изобретението няма ограничения по отношение на последователността на прилагане: съединенията съгласно изобретението могат да бъдат прилагани или преди, или същевременно със, или сред прилагането на известен противораков или цитотоксичен агент.

Понастоящем стандартното лечение на първични тумори се състои от хирургическо отстраняване, последвано или от облъчване, или от IV приложена хемотерапия. Типичният хемотерапевтичен режим се състои или от DNA алкилиращи агенти, DNA вмъквачи агенти, CDK инхибитори или микротубулни отрови. Използваните хемотерапевтични дози са точно под максималната допустима доза и следователно дължащите се на граничната дозировка токсичност типично включва гадене, повръщане, диария, падане на косата, неутропения и други подобни.

Съществуват голям брой антинеопластични агенти, достъпни на пазара, в процес на клинично оценяване и на предклинично разработване, които да се подберат за лечение на неоплазия чрез комбинирана лекарствена хемотерапия. Такива антинеопластични агенти попадат в няколко главни категории, а именно: антибиотиков тип агенти, алкилиращи агенти, антиметаболитни агенти, хормонални агенти, имунологични агенти, интерферонен тип агенти и категорията на разни други агенти.

Първо семейство от антинеопластични агенти, които могат да бъдат използвани в комбинация със съединения съгласно настоящото изобретение, се състои от антиметаболитен тип / тиамидилат синтаз ин-

хибиторни антинеопластични агенти. Подходящи антиметаболитни антинеопластични агенти могат да бъдат избрани, без да се ограничават до нея, от групата, състояща се от 5-FU-фибриноген, акантифолиева киселина, аминотиадiazол, Бреквинар натрий, кармофур, Ciba-Geigy CGP-30694, циклопентил цитосин, циторабин фосфат стеарат, цитарабинови конюгати, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагванин, дидеоксцитидин, дидеоксигваносин, дидокс, Yoshitomi DMDC, доксифлуридин, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, фазарабин, флоксуридин, флударабин фосфат, 5-флуороурацил, N- (2' -фуранидил) -5-флуороурацил, Daiichi Seiyaku FO-152, изопропил пиролизин, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприм, метотрексат, Wellcome MZPES, норспермидин, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатин, пиритрексим, пликамицин, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, тиогванин, тиазофурин, Erbamont TIF, триметрексат, инхибитори на тирозин киназа, Taiho UFT и урицитин.

Второ семейство от антинеопластични агент, които могат да бъдат използвани в комбинация със съединения съгласно настоящото изобретение, се състои от алкилиращ тип антинеопластични агенти. Подходящи алкилиращ тип антинеопластични агенти могат да бъдат подбрани, без да се ограничават до нея, от групата, състояща се от Shionogi 254-S, алдо-фосфамидови аналози, алтретамин, анаксирон, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцил, будотитан, Wakunaga CA-102, карбоплатин, кармустин, Chinoïn-139, Chinoïn-153, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатат, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myf)2, дифенилспиромустин, диплатинов цитостатик, Erba дистамицинови производни, Chugai DWA-2114R, ITI E09, елмустин, Erbamont FCE-24517, естрамустин фосфат натрий, фотемустин, Unimed G-6-M, Chinoïn GYKI-17230, хепсул-фам, ифосфамид, ипроплатин, ломустин, мафосфамин, митолактол, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксалиплатин,

Upjohn PCNU, преднимустин, Proter PTT-119, ранимустин, семустин, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спиромустин, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромустин, темозоломид, тероксирон, тетраплатин и тримеламол.

Трето семейство от антинеопластични агенти, които могат да бъдат използвани в комбинация със съединения съгласно настоящото изобретение, се състои от антибиотиков тип антинеопластични агенти. Подходящи антибиотиков тип антинеопластични агенти могат да бъдат подбрани, без да се ограничават до нея, от групата, състояща се от Taiho 4181-A, акларубицин, актиномицин D, актинопланон, Erbamont ADR-456, аероплисининови производни, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda анисомицини, антрациклин, азино-мицин-A, бисукаберин, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BHY-28438, блеомицин сулфат, бриостатин-1, Taiho C-1027, калихемицин, хромоксимицин, дактиномицин, даунорубицин, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A- Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, дитрисарубицин B, Shionogi DOB-41, доксорубицин, доксорубицин-фибриноген, елсамицин-A, епирубицин, ербстатин, есорубицин, есперамицин-A1, есперамицин-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, фостреицин, Fujisawa FR-900482, глидобактин, грегатин-A, гринкамицин, хербимицин, идарубицин, илудинс, казусамицин, кесарипродинс, Kyowa Hakko KM-5539- Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, меногарил, митомицин, митоксантрон, SmithKline M-TAG, неоенактин, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксализин, оксауномицин, пепломицин, пилатин, пирарубицин, поротрамицин, пириндаиницин A, Tobishi RA-I, рапамицин, ризоксин, родорубицин, сибаномицин, сивенмицин, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07,

сорангицин-А, спарсомицин, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, стифимицин В, Taiho 4181-2, талисомицин, Takeda TAN-868A, терпентецин, тразин, три-крозарин А, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 и зорубицин.

Четвърто семейство от антинеопластични агенти, които могат да бъдат използвани в комбинация със съединения съгласно настоящото изобретение, се състои от семейството разни антинеопластични агенти, включващо тубулин взаимодействия агенти, топоизомераза II инхибитори, топоизомераза I инхибитори и хормонални агенти, подбрани, без да се ограничават до нея, от групата, състояща се от а-каротен, а-дифлуорометил-аргинин, ацитретин, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, алстонин, амонафид, амфетинил, амсакрин, ангиостат, анкиномицин, анти-неопластон А10, антинеопластон А2, антинеопластон А3, антинеопластон А5, антинеопластон AS2-1, Henkel APD, афидиколин глисинат, аспарагиназа, Avarol, бацхарин, батрацилин, бенфлурон, бензотрипт, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бисантпен, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, бромофосфамид, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карацемид, карметизил хидрохлорид, Ajinomoto CDAF, хлорсулфахиноксалон, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, кланфенур, клавириденон, ICN съединение 1259, ICN съединение 4711, Контракан, Yakult Honsha CPT-11, криснатола, курадерм, цитохалазин В, цитарабин, цитоцитин, Merz D-609, DABIS малеат, дакарбазин, дателиптиниум, дидемнин-В, дихематопорфирин етер, дихидроленперон, диналин, дистимицин, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, доцетаксел елипрабин, елиптинов ацетат, Tsumura EPMTС, епотилоните, ерготамин, етопосид, етретинат, фенретинид, Fujisawa FR-57704, галиев нитрат, генквадафин, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолан NMF-5N, хексадецилфосфохлаорид, Green Cross

НО-221, хомохарингтонин, хидроксиуреа, BTG ICRF-187, илмофосин, изоглутамин, изотретиноин, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, левкорегулин, лонидамин, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, марицин, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарон, мероцианин производни, метиланилиноакридин, Molecular Genetics MGI-136, минактивин, митонафид, нитокуидон мопидабол, мотретинид, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретинол)амино киселини, Nisshin Flour Milling N-021, М-ацилатирани-дехидроаланини, нафазатром, Taisho NCU-190, производно на нокодазол, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, окреотид, Ono ONO-112, окуизаноцин, Akzo Org-10172, паклитаксел, панкреатистатин, пазелиптин, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептид D, пироксантрон, полихематопорфирин, полипреинова киселина, Ефамол порфирин, пробиман, прокарбазин, проглумид, Ивитрон протийз нексин I, Tobishi RA-700, лазоксан, Sapporo Breweries RBS, рестриктин-Р, ретелиптин, ретинова киселина, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, спатол, спироциклопропан производни, спирогерманий, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдинон, Стиполдинон, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксид дисмутаза, Toyama T-506, Toyama T-680, таксол, Teijin TEI-0303, тенипосид, талибластин, Eastman Kodak TJB-29, токотреинол, топотекан, Топостин, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCH-1028, украин, Eastman Kodak USB-006, винбластин сулфат, винкристин, виндезин, винестра-мид, винорелбин, винтриптол, винзолидин, уитанолиди и Yamapouchi YM-534.

Алтернативно настоящите съединения могат също да се използват в ко-терапия с други антинеопластични агенти, като ацеманан, аклару-

бицин, алдеслевкин, алемтузумаб, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминолевулинова киселина, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, ансестим, ARGLABIN, арсениев триоксид, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолевкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин окфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилевкин дифтритокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докосанол, доксеркалциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, флуороурацил, НІТ диклофенак, интерферон алфа, даунорубацин, доксорубацин, третиноин, еделфосин, едреколомаб, ефлорнитин, емитефур, епирубицин, епоетин бета, етопосид фосфат, екземестан, эксисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабин фосфат, форместан, фотемустин, галиев нитрат, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, гимерацил/отерацил/тегафур комбинация, гликопин, госерелин, хептаплатин, човешки хорион гонадотропин, човешки ембрионален алфа фетопротейн, ибандронова киселина, идарубицин, (имикуимод, интерферон алфа, интерферон алфа - естествен, интерферон алфа-2, интерферон алфа-2a, интерферон алфа-2b, интерферон алфа-N1, интерферон алфа-n3, интерферон алфакон-1, интерферон alpha - естествен, интерферон бета, интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон гама, естествен интерферон гама-1a, интерферон гама-1b, интерлевкин-1 бета, йобенгван, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлумонид, ленограстим, лентинан сулфат, летрозол, левкоцит алфа интерферон, лепропелин, левамизол + флуороурацил, лиарозол, лобаплатин, лонидамин, ловастатин, масопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримустин, несъответстващи двойно-нишковидни RNA, митогвазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон + пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, нов еритропоеза-стимулиращ протеин, NSC 631570 октреотид, опрелвекин, осатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроно-

ва киселина, пегаспаргас, пегинтерферон алфа-2b, пентосан полисулфид натрий, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, заешки антитимоцит поликлонални антитела, полиетилен гликол интерферон алфа-2a, порфимер натрий, ралоксифен, ралтитрексед, расбурикас, рениум Re 186 етидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самарий (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофирин, собузоксан, сонермин, стронций-89 хлорид, сурамин, тасонермин, тазоротен, тегафур, темопорфин, темосоломид, тенипосид, тетрахлородекаоксид, талидомид, тималфасин, тиротропин алфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-йод 131, трастузумаб, треосулфан, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, тумур некрозен фактор алфа - натурален, убенимекс, ваксина против рак на пикочния мехур, ваксина на Нагуама, лисат ваксина против меланома, валрубицин, вертепрофин, винорелбин, VIRULIZIN, зиностатин стималамер или золедронова киселина; абареликс; AE 941 (Aeterna), амтоамустин, антисенс олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексминоглутетимид, диазикуон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), енилурацил, етанидазол, фенритинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 имуноген, HLA-B7 генна терапия (Vical), фактор стимулиращ гранулоцит микрофаг колония, хистамин дихидрохлорид, ибитумомаб тиоксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлевкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), лиридистим, линтузумаб, CA 125 MAb (Biomira), рак MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 и Fc MAb (Medarex), идиотипичен 105AD7 MAb (CRC Technology), идиотипичен CEA MAb (Trilex), LYM-1-йод 131 MAb (Techniclone), полиморфен епителен муцинитрий 90 MAb (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, P 30 протеин, пегвистомант, пеметраксед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, натриев фенилацетат, спарфосиева киселина, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомо-

либдат, талибластин, тромбopoетин, тин етил етипурпурин, тирапазамин, ракова ваксина (Biomira), меланомова ваксина (New York University), меланомова ваксина (Sloan Kettering Institute), меланомова онколизат ваксина (New York Medical College), ваксина срещу вирусни меланомно клетъчни лисати (Royal Newcastle Hospital) или валспордан.

Алтернативно настоящите съединения могат да бъдат използвани също в ко-терапия с други антинеопластични агенти, като инхибитори на други кинази, включително p38 инхибитори и CDK инхибитори, TNF инхибитори, металоматрикс протийз инхибитори (MMP), COX-2 инхибитори, включително целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб и еторикоксиб, SOD мимикс на NSAID или $\alpha_v\beta_3$ инхибитори.

Настоящото изобретение включва процеси за получаване на съединение с формули I-XII.

В семейството на съединенията с формула I-XII са включени и техни фармацевтично приемливи соли. Терминът „фармацевтично приемливи соли“ обхваща солите, използвани обикновено за образуване на соли на алкални метали и за образуване на добавъчни соли на свободни киселини и свободни основи. Естеството на солта не е от критично значение, при условие, че тя е фармацевтично приемлива. Подходящи фармацевтично приемливи киселинни добавъчни соли на съединения с формула I-XII могат да бъдат получени от неорганична киселина или от органична киселина. Примери за такива неорганични киселини са солна, бромоводородна, йодоводородна, азотна, въглеродна, сярна и фосфорна киселина. Подходящи органични киселини могат да бъдат подбрани от алифатния, циклоалифатния, ароматния, арилалифатния, хетероциклическия, карбоксилния и серния клас на органичните киселини, примери за които са мравчена, оцетна, адипинова, маслена, пропионова, янтарна, гликолова, глюконова, млечна, ябълчена, винена, лимонена, аскорбинова, глюкуронова, малеинова, фумарова, пирогроздена, аспартинова, глутаминова, бензолова, антранилна, месинова, 4-хидроксибензой-

на, фенилоцетна, бадемена, ембоена (памоена), метансярна, етансярна, етанпиротсярна, бензенсярна, пантотенова, 2-хидроксиетансярна, толуенсярна, сулфанилова, циклохексиламиносярна, камфорова, камфоровосярна, диглюконова, циклопентанпропионова, додецилсярна, глюкхептаноева, глицерофосфорна, хептаноена, хексаноена, 2-хидроксиетансярна, никотинова, 2-нафталенсярна, оксалова, палмитинова, пектинова, пероксидсярна, 2-фенилпропеинова, пикринова, пивалинова пропионова, янтарна, винена, тиоцианова, месилова, ундекандеинова, стеаринова, алгинова, β -хидроксипутанова, салицилова, галактарова и галактуронова киселина. Подходящите фармацевтично приемливи основни добавъчни соли на съединения с формула I-XII включват метални соли, като например соли, получени от алуминий, калций, литий, магнезий, калий, натрий и цинк, или соли, получени от органични основи, включително първични, вторични и третични амини, заместени амини, включително циклични амини, като кофеин, аргинин, диетиламин, N-етил пиперидин, аистидин, глукамин, изопропиламин, лидин, морфолин, N-етил морфолин, пиперазин, пиперидин, триетиламин, триметиламин. Всички тези соли могат да бъдат получени чрез конвенционални средства от съответстващото съединение съгласно изобретението, посредством реакция примерно на подходящата киселина или основа със съединение с формула I-XII.

Освен това основните азот-съдържащи групи могат да бъдат учетворени с такива агенти като нисш алкил халогениди, примерно метил, етил, пропил и бутил хлорид, бромиди и йодиди; диалкални сулфати като диметил, диетиламин, дибутил и диамилен сулфати, халогениди с дълга верига като децил, лаурил, миристирил и стеарил хлориди, бромиди и йодиди, аралкил халогениди като бензил и фенетил бромиди и други. По този начин се получават продукти, които са разтворими във вода или масло или се подават на диспергиране.

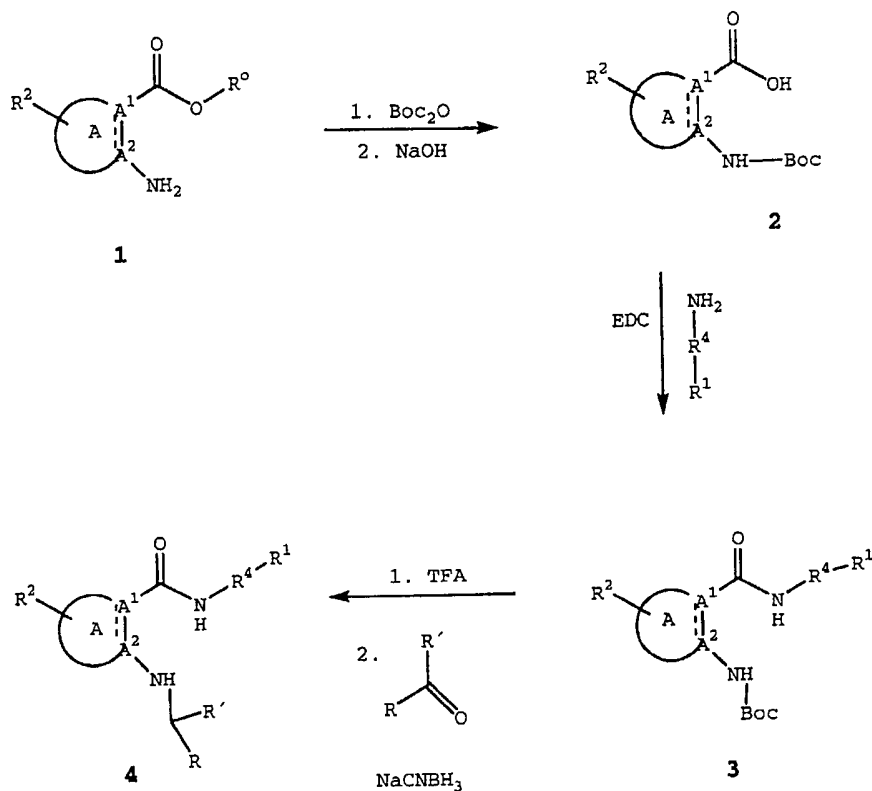
Примерите за киселини, които могат да се използват за образуването на фармацевтично приемливи киселинни добавъчни соли, включват такива неорганични киселини като солна киселина, сярна киселина и фосфорна киселина и такива неорганични киселини като оксалова киселина, малеинова киселина, янтарна киселина и лимонена киселина. Други примери включват соли на алкални метали или алкалоземни метали, като натрий, калий, калций или магнезий, или на органични основи. Предпочитаните соли включват хидрохлорид, фосфат и едисилат.

Допълнителни примери за такива соли могат да бъдат намерени в Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977).

ОБЩИ СИНТЕЗНИ ПРОЦЕДУРИ

Съединенията съгласно изобретението мога да бъдат синтезирани в съответствие със следните процедури от схеми 1-48, в които заместителите са както е дефинирано по-горе за формули I-XII, освен където е отбелязано друго.

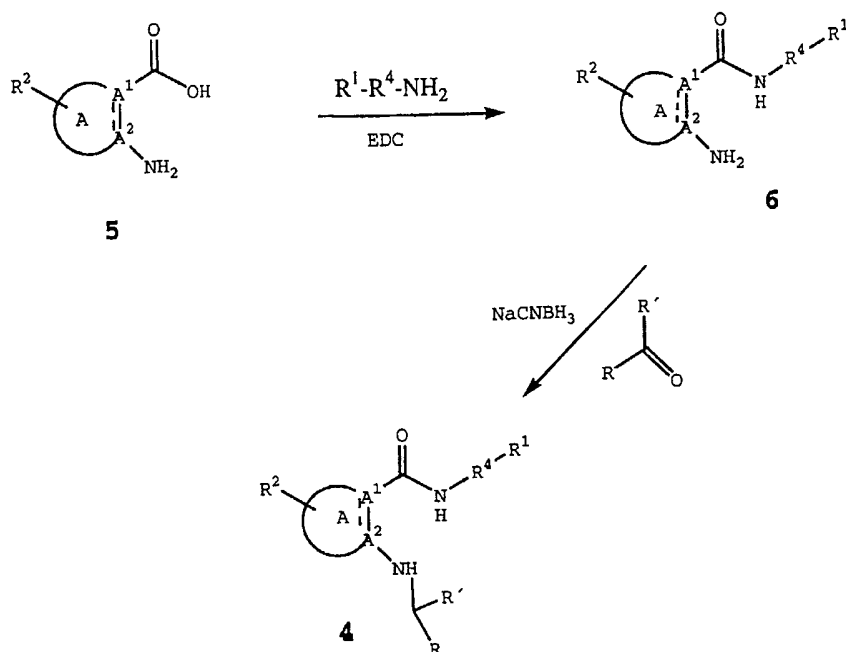
Схема 1



Циклични амиди могат да бъдат получени по метода, изобразен на Схема 1. Аминогрупата на съединение **1** (където R^0 е алкил, арил и други подобни) се протектира, примерно с Вос анхидрид, след което следва третиране за отстраняване на естера, примерно с основа, при което се получава протектираната амин-несъдържаща киселина **2**. Като алтернатива могат да бъдат използвани други аминок протектиращи групи, известни на специалистите. Заместените амини се куплират със свободна киселина, примерно с EDC, при което се получава протектираният амин/амид **3**. Протектираната амин част се депротектира, примерно с киселина, и се подлага на едностъпково редукционно алкилиране с карбонил-съдържащи съединения (където R' е H, хало, циано, $-\text{NHR}^6$ и C_{1-4} алкил), при което се образуват 1-амидо-2-заместено аминок-съединения **4**. За предпочитане аминирането е в

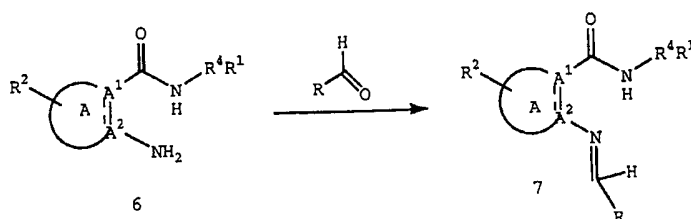
алкохол, примерно MeOH, EtOH или пропанол, и при температура в приблизителни граници 0-50°C, примерно при стайна температура (СТ). Алдехиди или кетони са предпочитаните карбонил-съдържащи съединения. Алтернативни карбонил-съдържащи съединения са например бисулфитните адукти или полуацетали, ацетали, полукетали или кетали на съединения с алкохоли, например нисш хидроксиалкил съединения; или тиацетали или тиокетали на съединения с меркаптани, например нисш алкилтио съединения. Редуциращото алкилиране за предпочитане се провежда с хидрогениране в присъствието на катализатор, примерно платина или по-специално паладий, който за предпочитане е свързан към носещ материал, като например въглерод, или катализатор от тежък метал, примерно Реней никел, при нормално налягане или при налягане от 0,1 до 10 мегапаскала (MPa), или с редукция посредством комплексни хидриди, примерно борохидриди, и по-специално цианоборохидриди на алкални метали, примерно натриев цианоборохидрид, в присъствието на подходяща киселина, за предпочитане сравнително слаби киселини, като нисш алкил карбоксилни киселини, по-специално оцетна киселина, или сярна киселина, примерно р-толуоенсярна киселина; в обичайни разтворители, например алкохоли, каквито са MeOH или EtOH, или етери, например циклични етери, като THF, в присъствието или в отсъствието на вода.

Схема 2



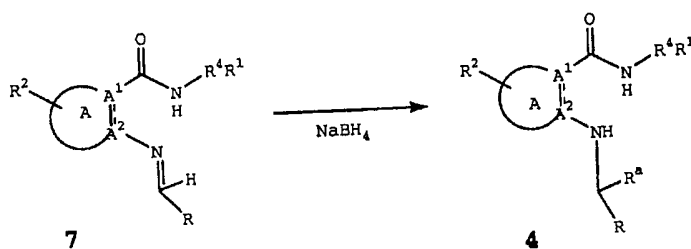
Като алтернатива съединения **4** могат да бъдат получени от смесен състав киселина/амини **5**, както е показано на Схема 2. Заместените амини се куплират със състава киселина/амини **5**, като например чрез куплиращ реагент, примерно EDC, за да се образува смесеният състав амин/амид **6**. Заместените карбонилни съединения, като кисели халогениди, анхидриди, карбоксилни киселини, естери, кетони, алдехиди и други подобни, се прибавят към смесения състав амин/амид **6** и след последващата редукция се получават заместен амид/заместен амин съединения **4**.

Схема 3



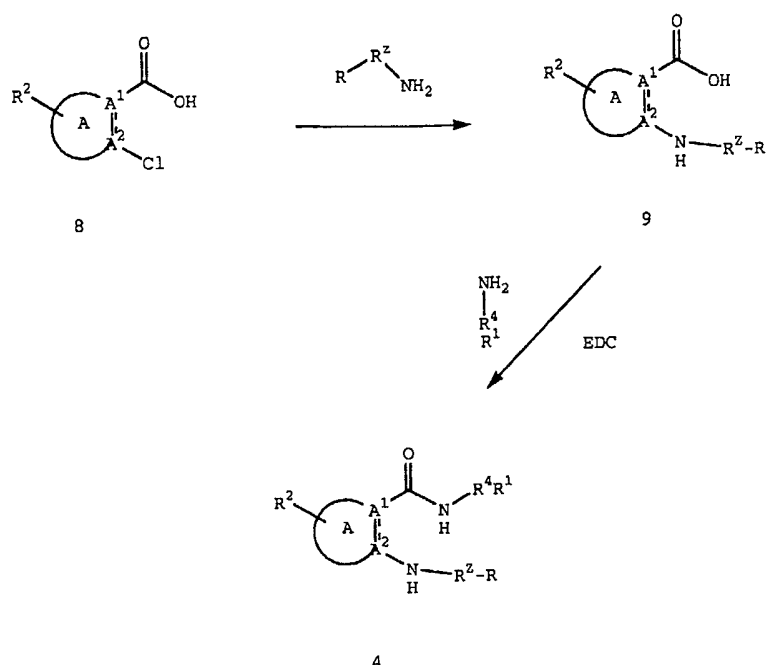
Имино съединения **7** могат да бъдат образувани от смесен състав амин/амиди **6**, примерно чрез реагиране със заместено карбонилно съединение.

Схема 4



Заместени циклични карбоксамиди могат да бъдат получени от съответните имино аналози чрез процеса, изобразен на Схема 4. Третирането на имино съединение **7** с редуциращ агент дава съединение **4**. Реагентите, които могат да се използват за добавяне на водород към имин двойна връзка, включват боран в THF, LiAlH₄, NaBH₄, натрий в EtOH и водород в присъствието на катализатор и други.

Схема 5



Заместени карбоксамиди **4** могат да бъдат получени от съответните хало аналози **8** чрез процеса, изобразен на Схема 5. Заместените аминокиселини **9** се получават от съответните хлоро съединения **8**, примерно чрез реагиране с амин при подходяща температура, например около 80°C. Киселината **9** се куплира с амин, за предпочитане в присъствието на куплиращ агент, примерно EDC, при което се образува съответният амид **4**.

Процесът на аминиране може да се проведе като Улманов тип реакция с използване на меден катализатор, като например съединение на мед [0] или мед [1], каквито са меден [1] оксид, меден [1] бромид или меден [1] йодид в присъствието на подходяща основа (като метален карбонат, например K_2CO_3), която да неутрализира получената при реакцията киселина. Тази реакция е разгледана в Houben-Weyl „Methoden der Organischen Chemie“, Band 11/1, с. 32-33, 1958, в Organic Reactions, 14, с. 19-24, 1965, и от J. Lindley (1984) в Tetrahedron, 40, с.

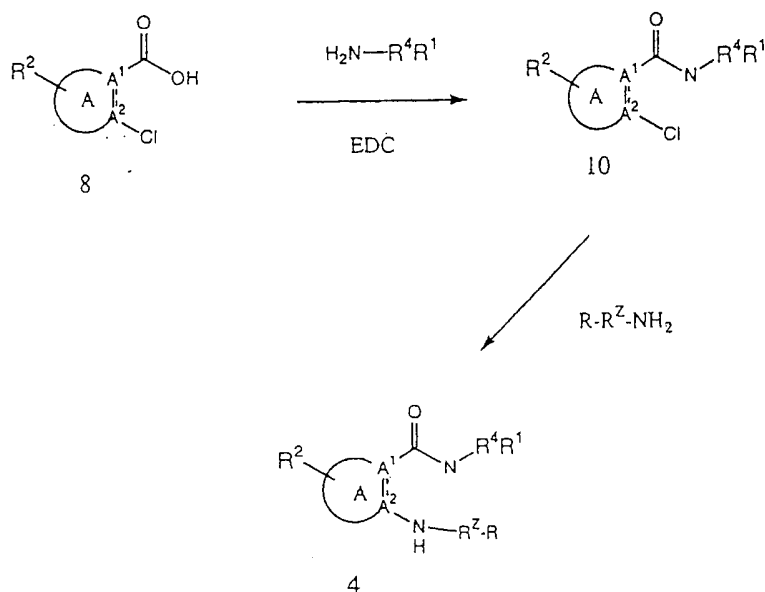
1433-1456. Количеството на катализатора обикновено е в границите от 1 до 20 молпроцента. Реакцията се провежда в инертен, апротонен разтворител, като етер (например диметоксиетан или диоксан) или амид (например диметилформаид или *N*-метилпиролидон), в инертна атмосфера в температурен диапазон 60-180°C.

Един алтернативен процес на аминиране включва използване на елемент от Група VIII, където металното ядро на катализатора трябва да е нулевовалентен преходен метал, като например паладий или никел, които притежават способността да бъдат подложени на окислително добавяне към връзката арил-халоген. Състоянието на нулева валентност на метала може да бъде създадена *in situ* от състоянието M [II]. Катализаторните комплекси могат да включват хелатни лиганди, като например алкил, арил или хетероарил производни на фосфини или бифосфини, имини или арсини. Предпочитаните катализатори съдържат паладий или никел. Примерите за такива катализатори включват паладий [II] хлорид, паладий [II] ацетат, тетраакс (трифенил-фосфин) паладий [0] и никел [II] ацетилацетонат. Металният катализатор обикновено е в диапазона от 0,1 до 10 молпроцента. Хелатните лиганди могат да бъдат или монодентат, както в случая за примера с триалкилфосфини, като например трибутилфосфин, триарилфосфини, като три- (*орто*-толил) фосфин, и трихетероарил фосфини, като три-2-фурилфосфин; или те могат да бъдат бидентат, както в случая за 2,2'-bis (дифенилфосфино) - 1,1' бинафтил, 1,2-bis (дифенилфосфино) етан, 1,1' -bis (дифенилфосфино) феровен, и 1- (*N,N*-диметил-амино) -1'- (дициклохексилфосфино) бифенил. Поддържащият лиганд може да бъде включен в състава на металния център под формата на метален комплекс, преди да бъде добавен към реакционната смес, или може да бъде добавен към реакционната смес като отделно съединение. Поддържащият лиганд обикновено присъства в диапазона от 0,01 до 20

молпроцента. Често е необходимо към реакционната смес да се добави подходяща основа, като триалкиламин (например DIEA или 1,5-диазабицикло [5,4,0] удек-5-ин), алкоксид на алкален метал от Група I (например калиев *трет.*-бутоксид) или карбонат (например цезиев карбонат) или калиев фосфат. Обикновено реакцията се извършва в инертен апротонен разтворител, като етер (например диметоксиетан или диоксан) или амид (например DMF или *N*-метилпиролидон), в инертна атмосфера, в температурен диапазон 60-180°C.

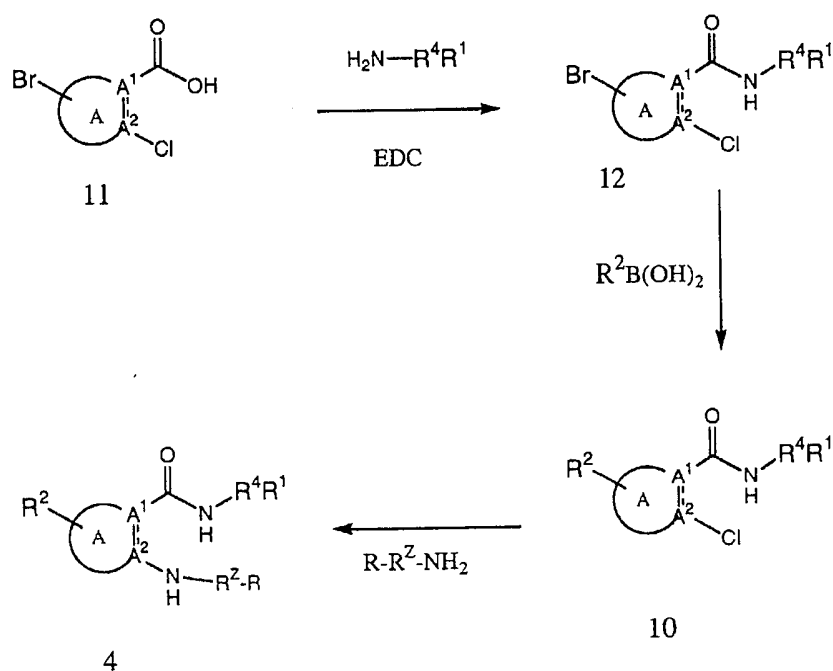
За предпочитане аминирането се извършва в инертен апротонен, за предпочитане безводен разтворител или разтворителна смес, например в амид на карбоксилна киселина, примерно DMF или диметилацетамид, цикличен етер, например THF или диоксан, или нитрил, например CH₃CN, или в смес от изброените, при подходяща температура, например в температурен диапазон от около 40°C до около 180°C, и, ако е необходимо, в атмосфера на инертен газ, например азотна или аргонска атмосфера.

Схема 6



Заместени карбоксамиди **4** могат да бъдат получени от съответстващите хало аналози **8** чрез процеса, изобразен на Схема 6. Хлоро киселината **8** се куплира с амин, за предпочитане в присъствието на куплиращ агент, примерно EDC, при което се образува съответният хлоро амид **10**. Заместени amino-амиди **4** се получават от съответните хлоро съединения **10**, примерно реагират с амин при подходяща температура, примерно около 80°C. Реакцията на аминирание може да се проведе в присъствието на подходящ катализатор, примерно паладиев катализатор в присъствието на апротонна основа, примерно натриев *t*-бутоксид или цезиев карбонат, или никелов катализатор, или меден катализатор.

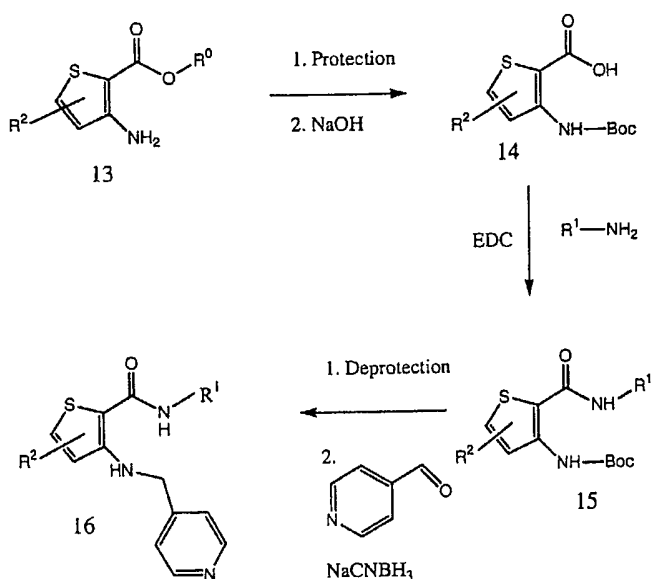
Схема 7



Заместени карбоксамиди **4** могат да бъдат получени от съответните бромо/хлоро аналози **11** чрез процеса, изобразен на Схема 7. Бромо/хлоро киселината **11** се куплира с амин, за предпочитане в присъствието на куплиращ агент, примерно EDC, при което се образува

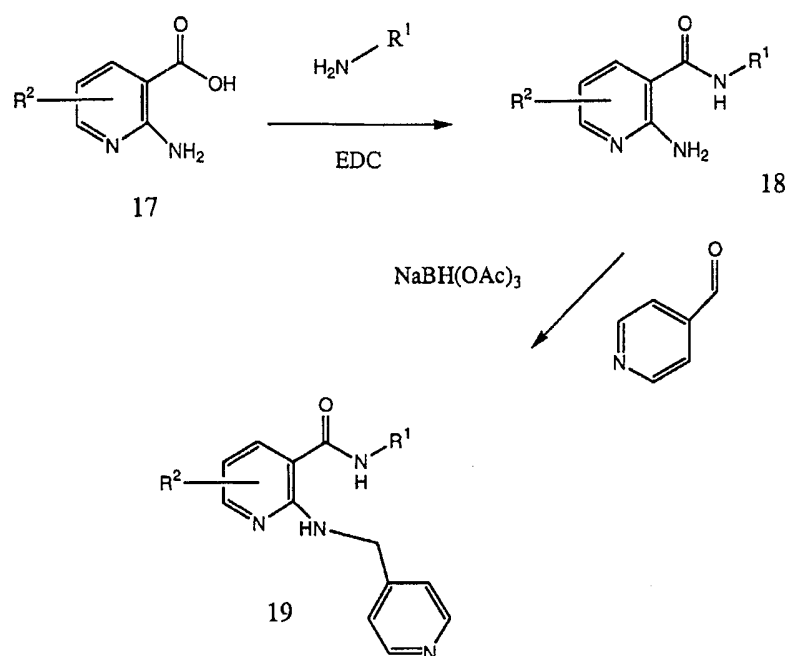
съответният бромо заместен амид **12**. След Сузуки куплиране с бромо амида **12** и подходящи борни киселини се образува заместеният амид **10**. Заместени аминок-амиди **4** се получават от съответните хлоро съединения **10**, както е описано на Схема 6.

Схема 8



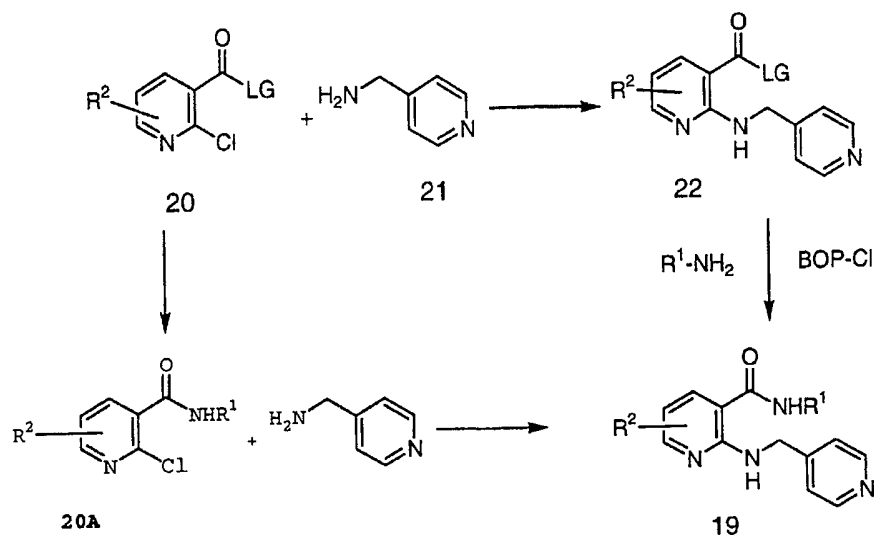
Заместени тифени **16** могат да бъдат получени чрез метода от Схема 8. Свободната аминогрупа на естер на 3-амино-2-тиофен-карбоксилна киселина **13** може да бъде протектиран, примерно чрез добавяне на Boc_2O в подходящ разтворител, примерно CH_2Cl_2 и DMAP. Естерът се отстранява, примерно с основа, при което се образува свободната киселина **14**. Тиофен амидът **15** се образува от киселината **14**, примерно чрез куплиране със заместен амин в присъствието на DIEA, EDC и HOBt. 2-протектиран-амино-тиофен амид **15** се депротектира, примерно с 25 % TFA/ CH_2Cl_2 . Свободният амин се алкилира, примерно със заместен карбоксалдехид или подобно активно карбонилно съединение, в присъствието на редуциращ агент $NaCNBH_3$ и подобни, при което се образуват съединения **16**.

Схема 9



Заместени пиридини могат да бъдат получени примерно чрез метода, представен на Схема 9. 2-Аминоникотинова киселина **17** се куплира със заместен амин при подходяща температура, непротонов разтворител, примерно CH_2Cl_2 , примерно с EDC и HOBT, при което се образува никотинамидът **18**. Никотинамидът **18** се подлага на редуциращо алкилира, примерно с 4-пиридинкарбоксалдехид и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, при което се получават 2-заместен аминок-пиридил карбоксамиди **19**.

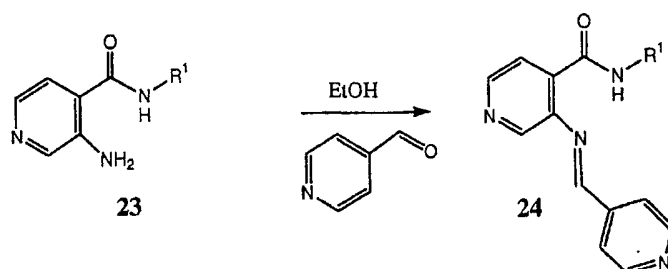
Схема 10



Заместени пиридини могат да бъдат получени посредством метода, изобразен на Схема 10. 2-Хлоро-никотинова киселина **20** се куплира с амин **21** при подходяща температура, примерно температура над около 100°C, при което се получава 2-заместена аминокотинова киселина **22**. 2-заместената аминокотинова киселина **22** се подлага на реакция със заместен амин в присъствието на куплиращ реагент, примерно BOP-Cl и основа, примерно TEA, при което се образува 2-заместен аминокотинамид **19**.

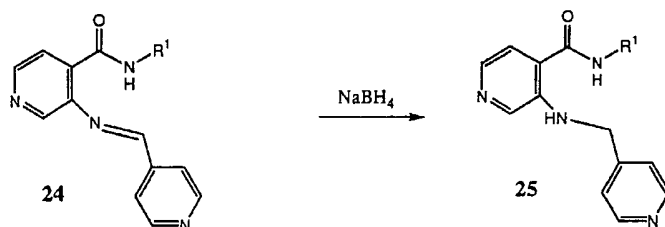
Като друга възможност 2-хлоро-никотиноил хлорид (LG е Cl) първо се куплира с R¹-NH₂, примерно в присъствието на основа, например NaHCO₃, в подходящ разтворител, примерно CH₂Cl₂, за да се образува амид **20A**, и след това се куплира с пиридилметиламин, за да даде 3-заместен аминокотинамид **19**.

Схема 11



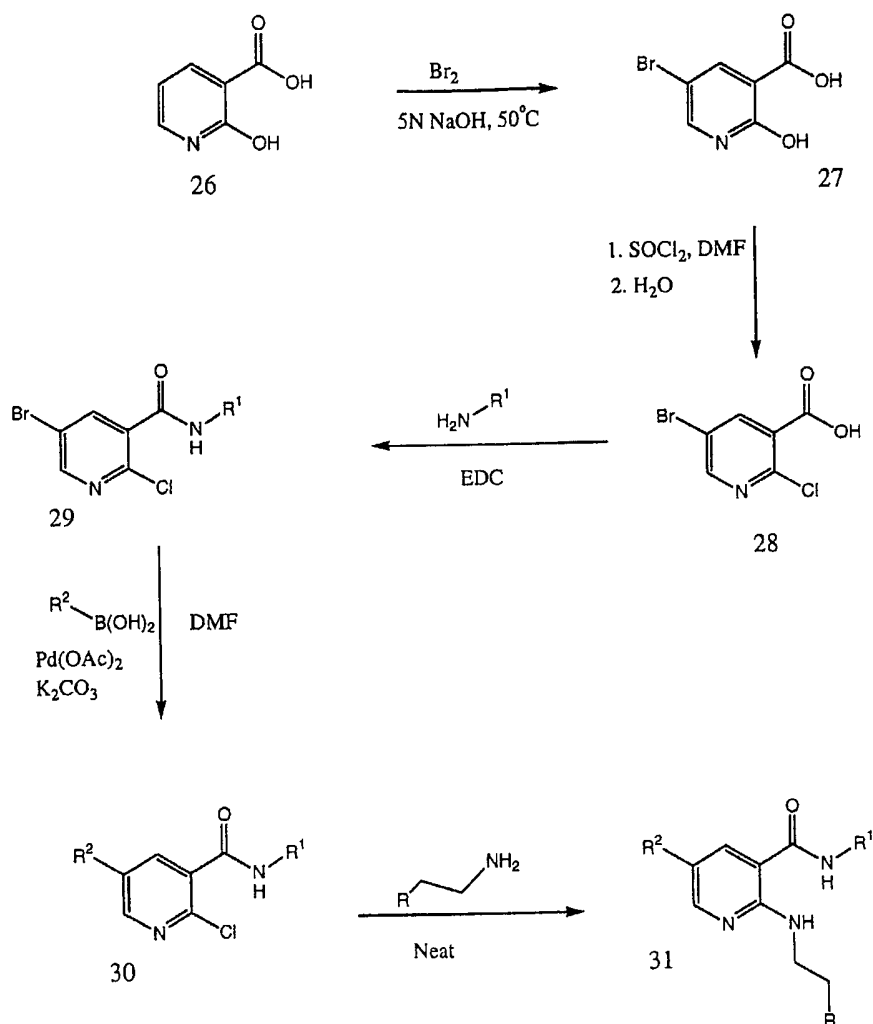
Имино-заместени пиридини могат да бъдат получени по метода, представен на Схема 11. (2-Амино- (4-пиридил)) -карбоксамид **23** се подлага на реакция с 4-пиридин-карбоксалдехид, примерно в присъствието на монохидрат на р-толуенярна киселина, за да даде имино съединение **24**.

Схема 12



Заместени пиридини могат алтернативно да бъдат получени посредством метода, изобразен на Схема 12. Имино съединението **24** се редуцира, примерно с NaBH₄, при което се образува заместеният амин **25**.

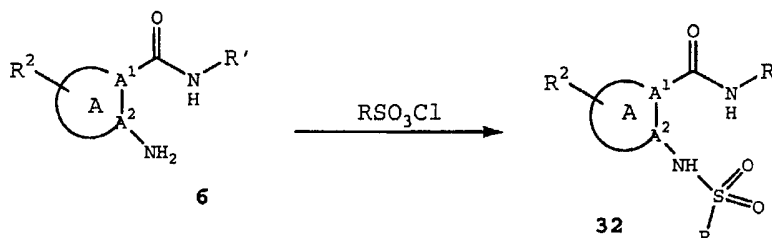
Схема 13



Заместени пиридини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 13. Приготвя се пресен разтвор от натриев хипобромид, прибавя се към 2-хидроксиникотинова киселина **26** и се нагрява, за предпочитане при температура около 50°C. Може да бъде необходим допълнителен натриев хипобромид, за да се образува бромосъединението **27**. 5-бromo-2-хидроксиникотиновата киселина **27** се подлага на реакция с тионил хлорид, за предпочитане при температура, по-висока от СТ, повече за предпочитане при около 80°C, при което се

образува аналог на 2-хлоро-никотинова киселина **28**. Киселината се куплира с амин, за предпочитане в присъствието на EDC, HOBT и DIEA, за да се образуват съответния заместен амид **29**. След Сузуки куплиране с бромо амида и подходящи борни киселини се получава заместеният никотинамид **30**. 2-Амино-никотинамиди **31** се получават от съответните хлоро съединения **30**, примерно чрез реагиране със заместени амини при подходяща температура, примерно около 80°C.

Схема 14



Сулфонамиди **32** могат да бъдат получени от амини **6**, както е показано на Схема 14. Заместени сулфонилни съединения, примерно сулфонил халогениди, за предпочитане хлоро или бромо, серни киселини, активирани естери или реактивни анхидриди, или под формата на цикличен амид, и други подобни, се добавят към амин **6**, за да се получат сулфонамидни съединения **32**.

Реакцията се провежда в подходящ разтворител, примерно CH₂Cl₂, при температура от около стайна температура до около температурата на кипене с обратен хладник на разтворителя, в присъствието на подходяща основа, примерно DIEA или DMAP.

Аминогрупата на съединения **6** е за предпочитане в свободна форма, и по-специално когато сулфонилната група, която реагира с тях, присъства в реактивна форма. Самата аминогрупа може да бъде производно, например от реакция с фосфит, примерно диетилхлорофосфит, 1,2-фенилен хлорофосфит, етилдихлорофосфит,

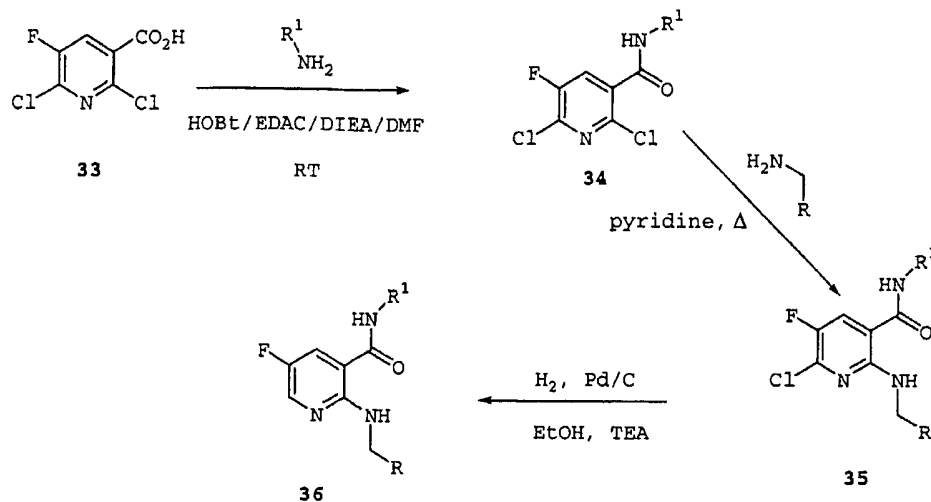
етилен хлорофосфит или тетраетилпирофосфит. Производно на такова съединение с аминогрупа може да бъде също халогенид на карбаминова киселина или изоцианад.

Кондензирането на активирани серни естери, реактивни анхидриди или реактивни циклични амиди със съответните амини обичайно се провежда в присъствие на неорганична основа, примерно водороден карбонат на алкален метал от карбонат, или по-специално органична основа, например прости нисш (алкил)₃-амини, примерно ТЕА или трибутиламин, или една от гореспоменатите органични основи. По желание може допълнително да се използва кондензиращ агент, примерно както е описано за свободни карбоксилни киселини.

Кондензацията за предпочитане се провежда в инертен, апротонен, за предпочитане безводен разтворител или разтворителна смес, например в амид на карбоксилна киселина, примерно формамид или DMF, халогениран въглеродород, например CH₂Cl₂, CCl₄ или хлоробензен, кетон, например ацетон, цикличен етер, например THF или диоксан, естер, примерно EtOAc, или нитрил, например CH₃CN, или в смес от изброените, подходящо понижена или повишена температура, например в температурен диапазон от около -40°C до около +100°C, за предпочитане от около -10°C до около 70°C, а когато се използват арилсулфонилни естери, също при температури в диапазона около 10-30°C, и, ако е необходимо, в атмосфера на инертен газ, например азотна или аргонова атмосфера.

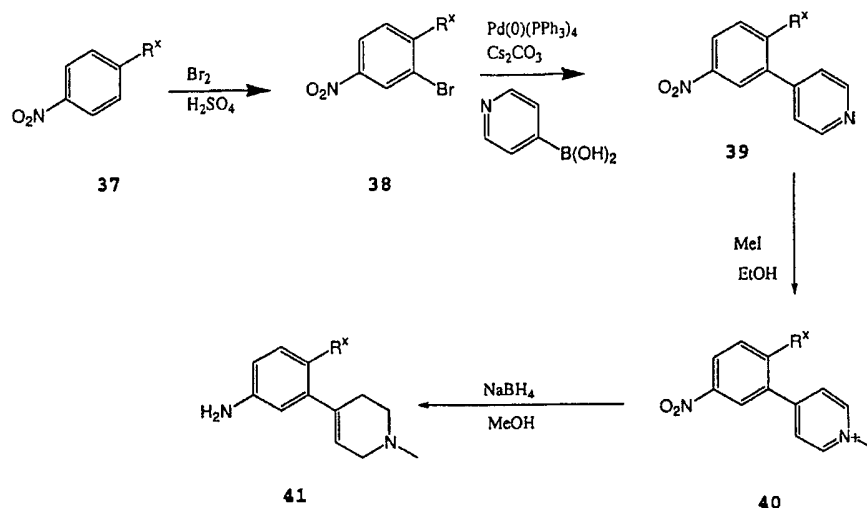
Могат да бъдат използвани също алкохолни разтворители, например EtOH, или ароматни разтворители, например бензен или толуен. Когато хидроокисите на алкални метали присъстват като основи, може да бъде добавен ацетон, където е подходящо.

Схема 15



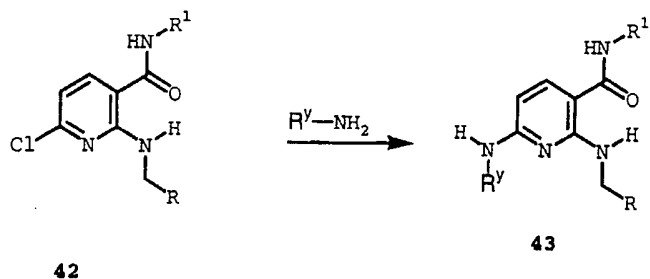
Заместени пиридини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 15. 2-Хлороникотинова киселина **33** и заместен амин се куплират при условия, подобни на описаните в предишните схеми, за да се получи амид **34**. 6-Хлоро-2-аминопиридини **35** се получават от амид **34**, примерно чрез реакция със заместени амини при подходяща температура, примерно над около 80°C, за предпочитане над около 100°C, повече за предпочитане около 130°C, в чист вид. 6-Хлоро-2-аминопиридини **35** се дехлорират, примерно чрез хидрогениране, например чрез третиране с H₂, в присъствието на Pd/C, за да се добият други съединения съгласно настоящото изобретение **36**.

Схема 16



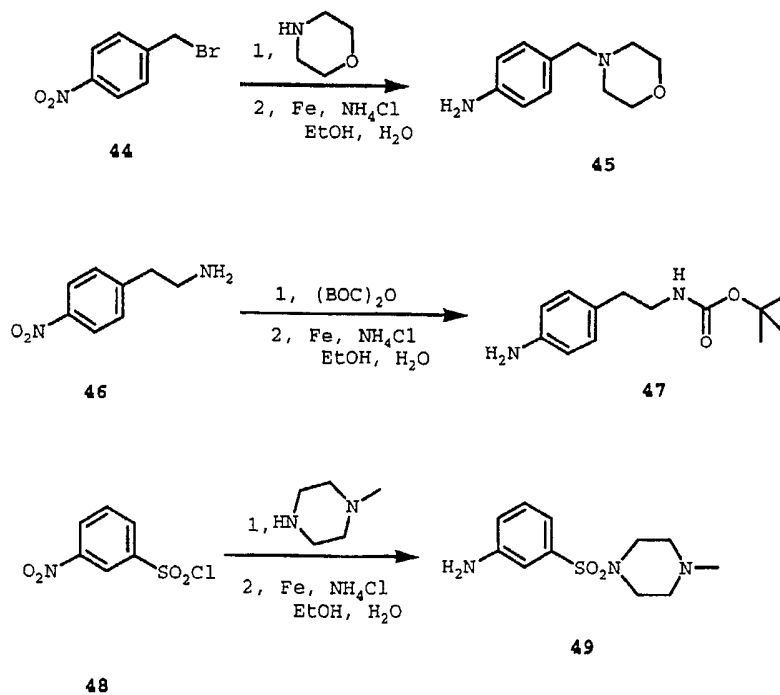
1,2,3,6-Тетрахидро-пиридил заместени анилини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 16 (където R^x е заместител, избран от наличните за заместеното R^1). Нитробензени **37** се бромират, примерно с бром в присъствието на киселина, например H_2SO_4 , или с NBS, за да се получи 3-бромо производното **38**. След Сузуки куплиране на бромо-производното **38** и заместена пиридилборна киселина в подходящ разтворител, примерно толуен, примерно при температура над СТ, за предпочитане над около $50^\circ C$, и повече за предпочитане около $80^\circ C$, се получава пиридил производно **39**. След алкилиране на нитрофенил-пиридин **39**, примерно чрез третиране с йодометан, за предпочитане при над около $50^\circ C$, и повече за предпочитане при около $80^\circ C$, се получава пиридиново съединение **40**, което при редуциране, примерно с $NaBH_4$, образува тетрахидропиридин **41**.

Схема 17



6-Амино заместени пиридини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 17. Подобно на метода от Схема 13, хлоропиридин **42** реагира с амин, за предпочитане при над около 50°C, и повече за предпочитане при около 80°C, за да даде 6-аминопиридините **43**.

Схема 18

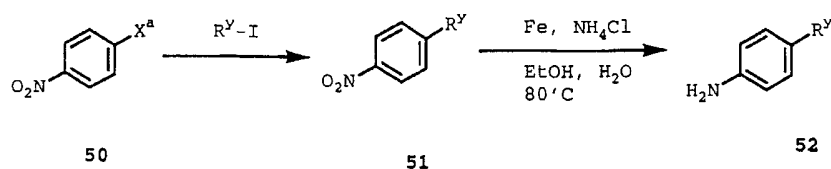


Серия от заместени анилини се получава примерно чрез процедурата, описана на Схема 18. Нитробензил бромид **44** се куплира с морфолин, примерно при температура около СТ, за да даде хетероциклилметил нитробензен производно. След редуциране на нитро съединението, примерно с железен прах, за предпочитане при над около 50°C, и повече за предпочитане при около 80°C, се получава хетероциклилметил заместен анилин **45**.

Заместени анилини с протектиран алкиламин могат да се получат от нитро свободни амини **46**, примерно с помощта на стандартни протектиращи агенти и известна на специалистите химия, примерно ВОС химия. Редукцията на протектираното нитро съединение, примерно с железен прах, за предпочитане при над около 50°C, и повече за предпочитане при около 80°C, води до образуване на анилин **47**.

Сулфонамид заместени анилини могат да бъдат получени от нитробензенсулфонил хлориди **48**. Куплирането на нитробензенсулфонил хлориди **48** с реактивни хетероциклични съединения, примерно заместени пиперазини, пиперидини и други подобни, в апротонен разтворител, примерно EtOH, примерно при температура около СТ, дава нитробензенсулфонамиди **48**. Редуцирането на нитро бензенсулфонамидите, примерно с железен прах, за предпочитане при над около 50°C, и повече за предпочитане при около 80°C, дава анилин **49**.

Схема 19

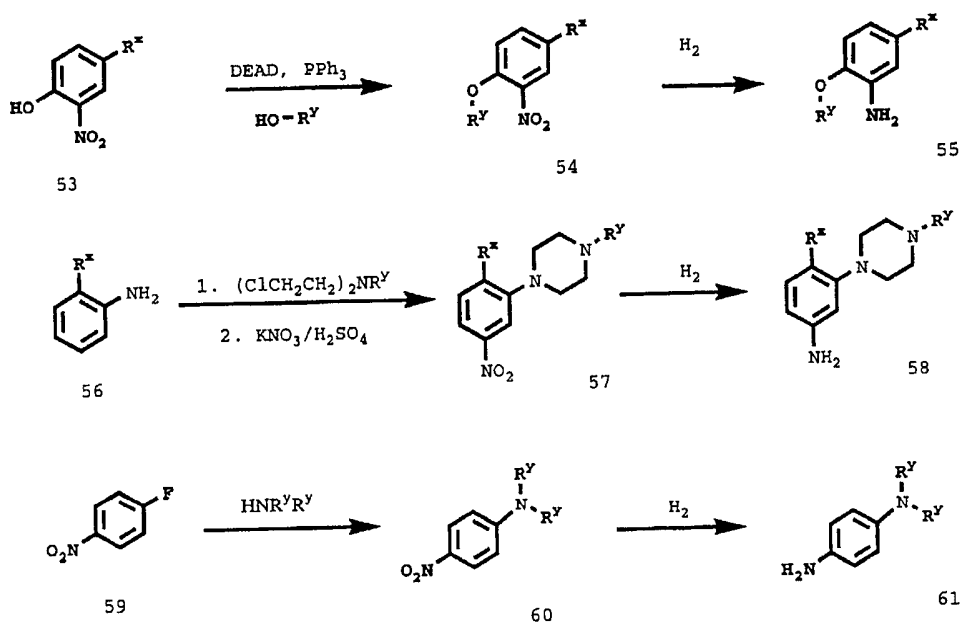


Серия от перхалоалкил-заместени анилини **52**, където R^y представлява перхалоалкил радикали, се получава примерно чрез

процедурата, описана на Схема 19. 1-Нитро-4- (перфлуороетил) бензен може да бъде синтезиран чрез метода, описан в справочника [John N. Freskos, Synthetic Communications, 18 (9), 965-972 (1988)]. Като друга възможност 1-Нитро-4- (перфлуороалкил) бензен може да бъде синтезиран от нитро съединението, където X^a е отцепваща се група, примерно йодо, чрез метода, описан от W. A. Gregory, et al., [J. Med. Chem., 1990, 33, 2569-2578].

Редуцирането на нитробензени **51**, примерно с железен прах, при температура над около 50°C , и за предпочитане при около 80°C , дава анилин **52**. Възможно е също хидрогениране, примерно с H_2 в присъствието на катализатор, примерно Pd/C.

Схема 20



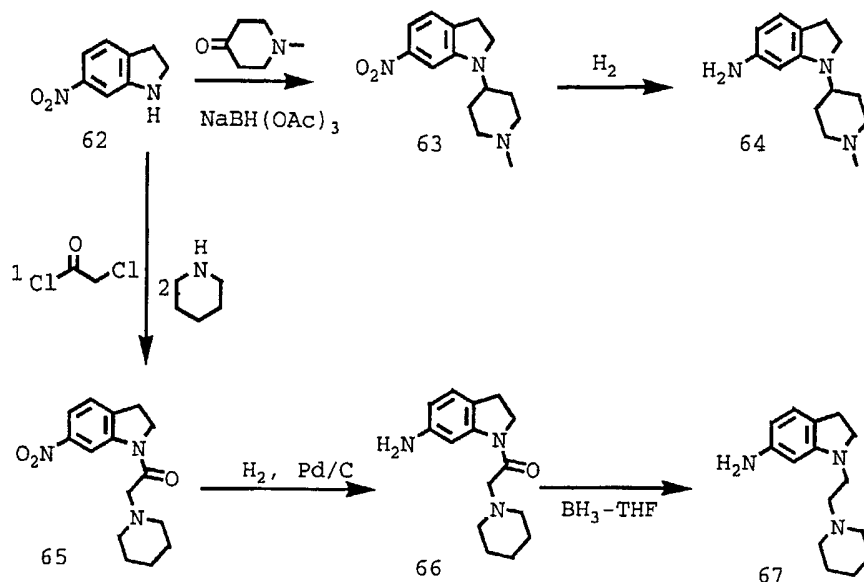
Допълнителна серия от заместени анилини се получава примерно чрез процедурите, описани на Схема 20 (където R^x е заместител, избран от онези, които са налични за заместеното R^1). 2-Алкокси заместени анилини **55** се получават от съответните фенолови

съединения **53**, примерно чрез реакцията на Митсунобу, включваща третиране с N,N-диалкилетаноламин и PPh_3 , и DEAD, за да се получи съответното нитро съединение **54**, последвано от хидрогениране, примерно с H_2 , за да се получи анилинът **55**.

Като алтернатива, пиперазинил заместени анилини **58** могат да бъдат получени чрез третирането на анилин **56** с N-заместен-bis (2-хлороетил) амин, основа, примерно K_2CO_3 и NaI, при температура над около 50°C , за предпочитане над около 100°C , и повече за предпочитане при около 170°C , за да даде пиперазинилбензен съединението **57**. Нитрирането, примерно с H_2SO_4 и HNO_3 , при температура над 0°C , и за предпочитане при около CT , последвано от хидрогениране, примерно в H_2 атмосфера, дава заместения анилин **58**.

Като друга възможност, пиперазинил заместени анилини **61** могат да бъдат получени чрез третирането на флуоро-нитро-заместен арил съединения **59**. Флуоро-нитро-заместен арил съединения **59** и 1-заместени пиперазини се нагряват, за предпочитане в чист вид, при температура над около 50°C , и за предпочитане при около 90°C , при което се получават пиперазинил-нитроарил съединенията **60**. Хидрогениране, примерно в H_2 атмосфера в присъствието на катализатор, примерно 10 % Pd/C, дава заместения анилин **61**.

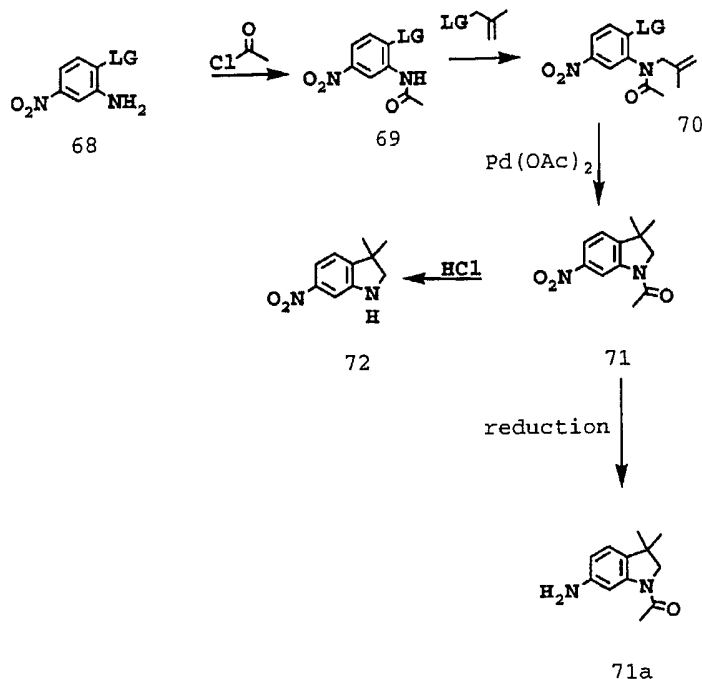
Схема 21



Заместени индолини се получават примерно чрез процедурите, описани на Схема 21. Заместени amino-индолини **64** се получават от нитроиндолин **62** и кетон в присъствието на $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, които образуват 1-заместен индолин **63**. Нитроиндолинът **63** се хидрогенира, примерно с H_2 в присъствието на катализатор, примерно Pd/C , за да се получи amino-индолин **64**.

Като алтернатива, заместени amino-индолини **67** се получават от нитроиндолин **62**. Нитроиндолин **62** реагира с киселинен хлорид, за да се образува амид. По-нататъшното третиране с първичен или вторичен амин, за предпочитане с вторичен амин, примерно в присъствието на NaI , при температура над около 50°C , и за предпочитане при около 70°C , дава нитроиндолин **65**. Нитро съединението **65** се хидрогенира, примерно с H_2 в присъствието на катализатор, примерно Pd/C , за да даде amino-индолин **66**. Карбонилът се редуцира, примерно с $\text{BH}_3\text{-THF}$, при което се получават 1-aminoалкил-индолини **67**.

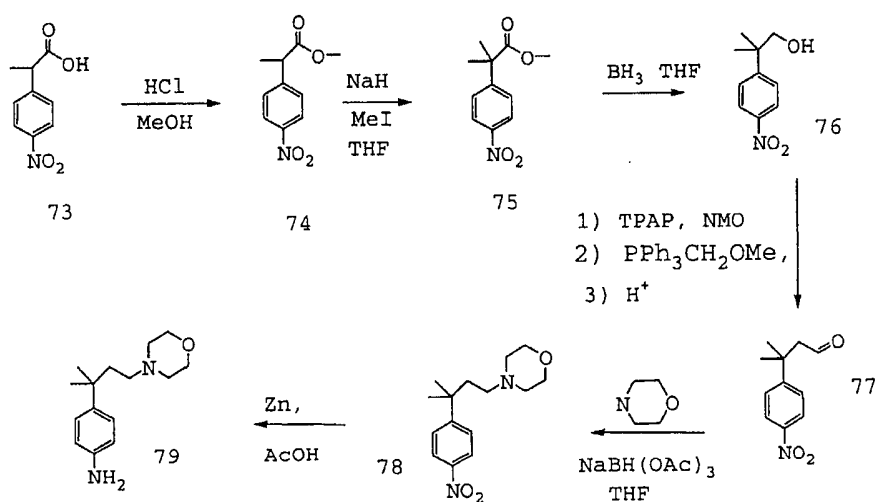
Схема 22



Заместени индолини се получават примерно чрез процедурите, описани на Схема 22. Заместени ацетамиди **69** се получават от ацилирането на хало-5-нитроанилини **68** (където LG е бромно или хлоро, за предпочитане хлоро) с ацилиращ агент, примерно ацетил хлорид или оцетен анхидрид, в съответствие със стандартната куппираща химия, примерно с DIEA и DMAP, при температура около СТ, в подходящ разтворител, примерно CH_2Cl_2 DMF и/или DMAC. N- (2-метилпроп-2-енил) ацетамид **70** се получава от ацетамид **69**, примерно чрез третирането с основа, примерно NaH в безводен DMF и 3-хало-2-метилпропен, примерно 3-бромно-3-метилпропен или 3-хлоро-2-метилпропен, при температура между около 0°C и СТ, и за предпочитане при около СТ; или с CsCO_3 при температура над СТ, за предпочитане над около 50°C , и повече за предпочитане над около 60°C . Циклизирането на N- (2-метилпроп-2-енил) ацетамид **70**,

примерно чрез Неск тип реакцията (третиране с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присъствието на основа, например тетраетил-амониев хлорид, натриев формиат и NaOAc) при температура над около 50°C , и за предпочитане при около 80°C , дава протектирания (3,3-диметил-2,3-дихидро-индол-1-ил) етанон **71**. Депротектирането, примерно със силна киселина, като AcOH върху HCl , при температура над около 50°C , и за предпочитане при около $70-80^\circ\text{C}$, дава 3,3-диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил **72**. Като алтернатива, протектираният дихидро-6-нитро индолин **71** може да бъде редуциран, примерно с Fe или с 10 % Pd/C в присъствието на излишък от $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$, или с H_2 в присъствието на катализатор, при което се образува протектираният дихидро-6-амино индолин **71a**.

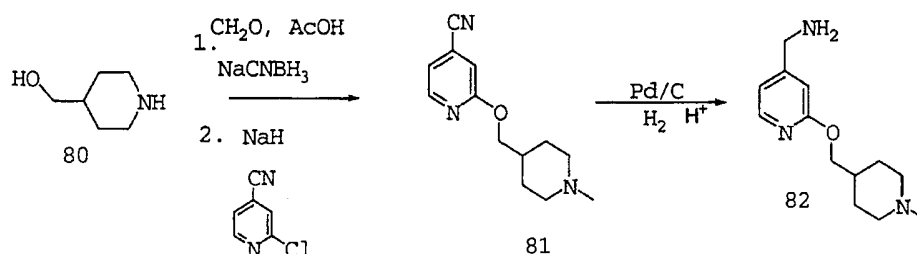
Схема 23



Заместени анилини се получават примерно чрез процедурите, описани на Схема 23. Нитрофенил естери **74** се образуват от киселината **73**, примерно чрез третиране с MeOH и киселина. Алкилирането на естера **74**, примерно чрез третиране с основа, последвана от алкил халогенид, дава разклонените алкил съединения **75**. Редукцията на естера **75**, примерно с BH_3 дава алкохола **76**.

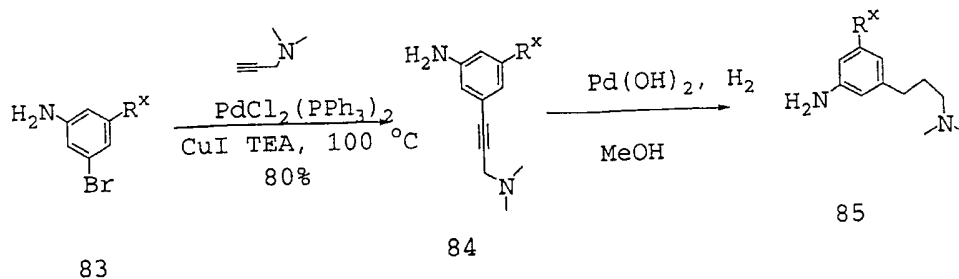
Алдехидът **77** се получава от алкохола **76** примерно чрез третиране с ТРАР в присъствието на N-метилморфолин -N-оксид. Последващото третиране с метоксиметилтрифенилфосфониев хлорид и KHMDS дава **77**. Куплирането на алдехида **77** с морфолин, примерно с $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ дава третичния амин **78**. Редукцията на нитро съединението, примерно с киселина, например AcOH , и цинк дава анилин **79**.

Схема 24



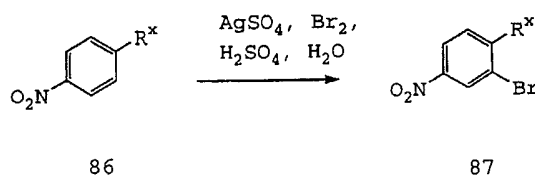
Заместени аминометил съединения се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 24. Пиперидинметанол **80** реагира с формалдехид и NaCNBH_3 . След това с основа, примерно натриев хидрид, и хало заместен цикличен нитрил, което дава етер **81**. Хидрогенирането на **81** при гореописаните условия предоставя аминометил съединението **82**.

Схема 25



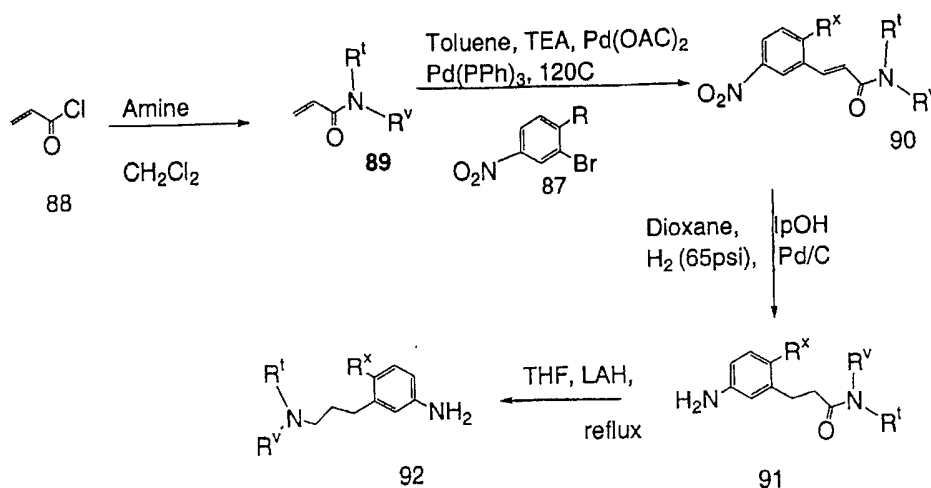
Заместени анилин съединения се получават примерно чрез процедурата, описана на Схемa 25 (където R^x е заместител, избран от онези, които са налични за заместеното R^1 , за предпочитане халоалкил или алкил). Алкинил-анилин **84**, получен подобно на описаното на Схемa 46, се хидрогенира, примерно с H_2 в присъствието на катализатор, примерно $Pd(OH)_2$, за да даде заместения алкил **85**.

Схемa 26



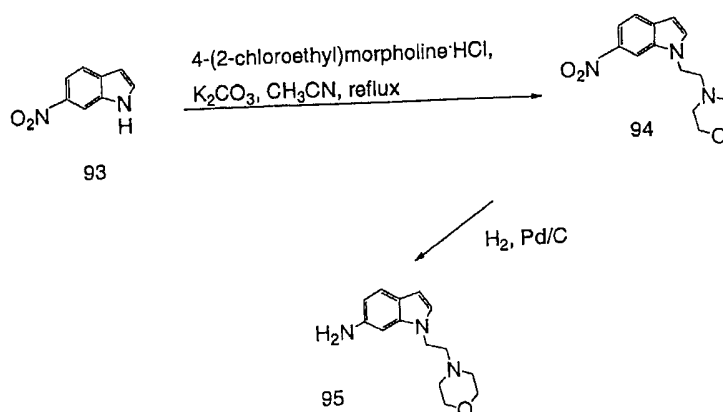
Заместени бромофенил съединения се получават примерно чрез процедурата, описана на Схемa 36. Добавя се бром към по избор заместен нитробензен **86**, сребърен (II) сулфат и киселина, примерно H_2SO_4 , за да се осигури бромо производното **87**.

Схемa 27



Заместени анилини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 27 (където R^I и R^V са алкил или заедно с азотния атом образуват 4-6-членен хетероцикличен пръстен). На акрилоил хлорид **88** се въздейства с амин, за предпочитане с вторичен амин, примерно при температура между около 0°C и около СТ, при което се образува амидът **89**. На бромо-нитробензен **87** се въздейства с амид **89**, примерно в присъствието на основа, например ТЕА, заедно с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, при температура над около 50°C , и за предпочитане при около 120°C , примерно в запечатан контейнер, при което се образува заместеният алкен **90**. Хидрогенирането на алкен **90**, примерно с H_2 в присъствието на катализатор, например Pd/C катализатор, дава заместения анилин **91**. Редукцията на амида **91**, примерно с LiAlH_4 , при температура над около 50°C , и за предпочитане около 80°C , дава анилин **92**.

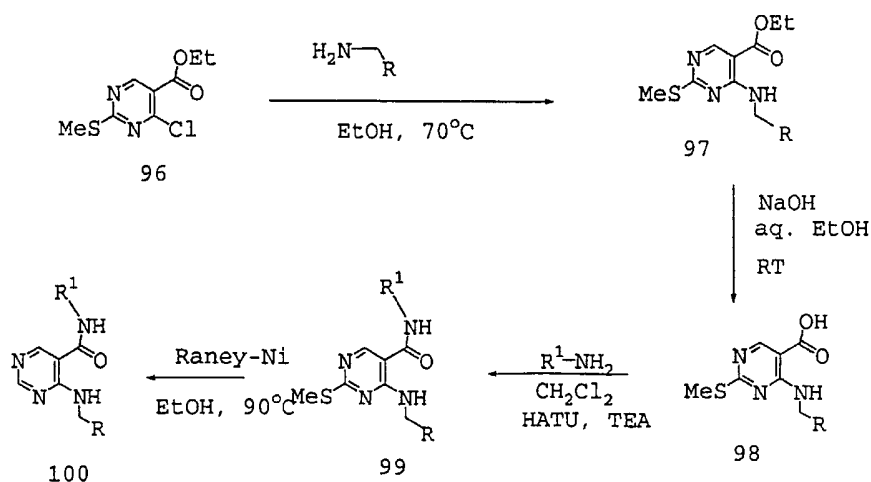
Схема 28



Заместени индоли се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 28. Нитроиндол **93** се куплира с хало съединение в присъствието на основа, примерно K_2CO_3 . Нагряването при температура над около 50°C , и за предпочитане при около кипене с обратен хладник, дава заместен-нитро-1H-индол **94**. Хидрогениране при

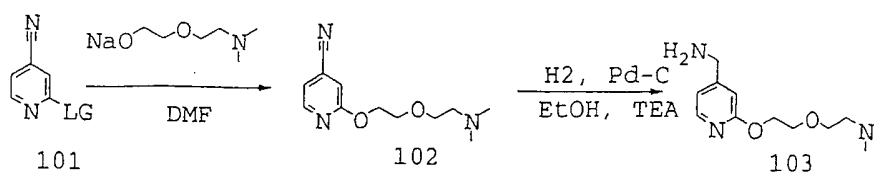
подобни на гореописаните условия води до получаване на аминокислотинско производно **95**.

Схема 29



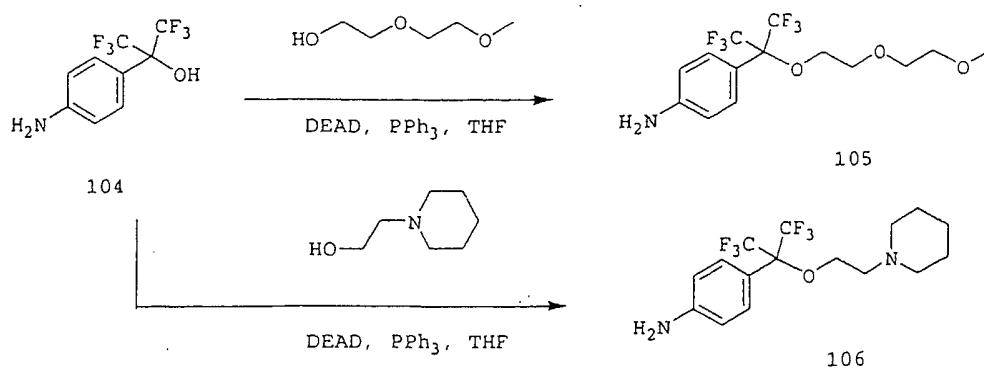
Заместени пиримидини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 29. 2-Метилтио-5-пиримидил киселини **98** се получават от съответните естери **96** по подобни на гореописаните процедури. Амидите **99** се образуват от киселини **98** чрез куплиране с амин, примерно в присъствието на HATU и основа, TEA например. Метилтио групата може да бъде отстранена, примерно с Реней-Ni, и при нагряване, за предпочитане около температурата на кипене с обратен хладник, се образува пиримидин **100**.

Схема 30



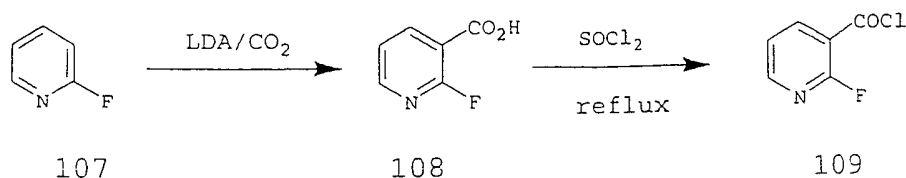
Заместени аминотетил съединения се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 30 (където LG е отцепваща се група, примерно Cl). Силна основа, примерно NaH, се прибавя към алкохол и при нагряване при около 50°C се образува натриевият алкоксид, който се прибавя към хало съединение, примерно 2-хлоро-4-цианопиридин, и след нагряване при температура над около 50°C, и за предпочитане около 70°C, се образува етерът **102**. Чрез хидрогениране се получава аминотетил производно **103**.

Схема 31



Заместени анилини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 31. Третирането на халоалкил алкохола **104** с алкохол, примерно в присъствието на DEAD и PPh₃, дава етер **105** или **106**.

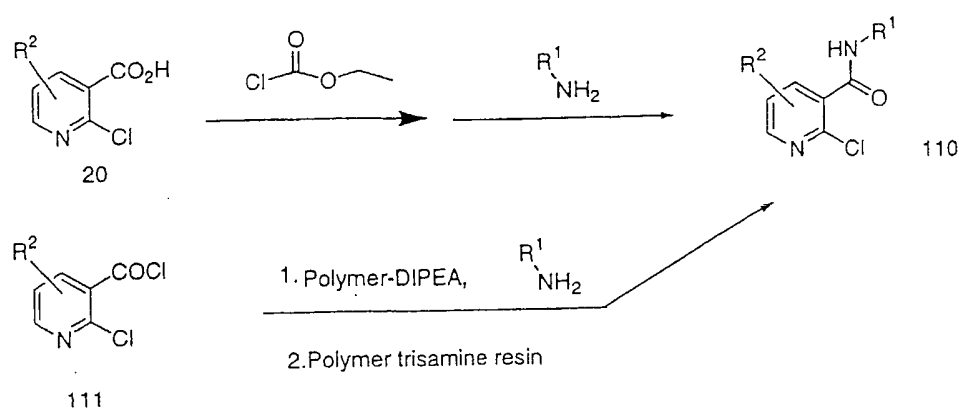
Схема 32



Функционизирани пиридини се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 32. 2-Флуоропиридин **107** се третира с основа, примерно LDA, при температура под около 0°C, и за

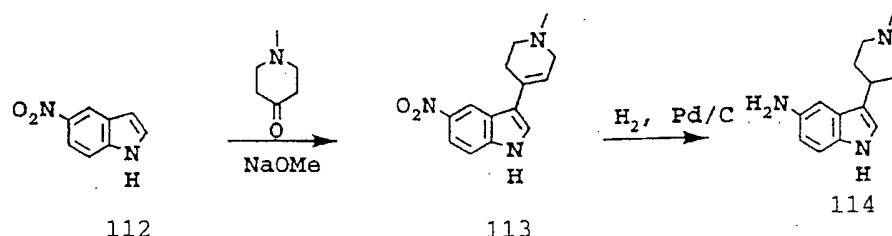
предпочитане около -78°C , и се охлажда рязко със струя сух CO_2 , при което се образува никотиновата киселина **108**. Друга възможност е да се използва CO_2 в твърдо състояние (сух лед), за предпочитане подсушен с N_2 преди използването. Киселината **108** се преобразува в киселинен халогенид **109**, примерно чрез третиране с тионил хлорид и нагряване при температура над около 50°C , и за предпочитане около температурата на кипене с обратен хладник.

Схема 33



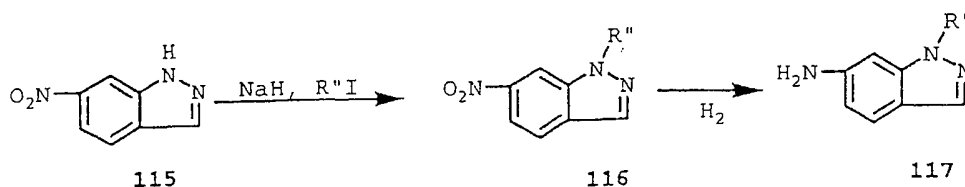
Хлоро-заместени пиридины **110** се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 33. 2-Хлороникотинова киселина се активира с етил хлороформиат, в присъствието на основа, примерно ТЕА, при температура около СТ. Реакцията с амин дава амид **110**. Друга възможност е аминът да се куплира с киселинен хлорид **111**, примерно с полимерно-поддържан DIPEA, при което се образува амид **110**. Излишният киселинен хлорид се отстранява чрез третиране на реакционната смес с полимерно-поддържана трисаминова смола.

Схема 34



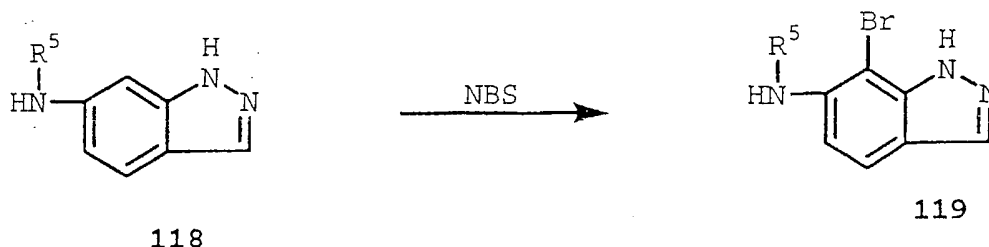
Амино-заместени индоли **110** се получават примерно чрез процедурата, описана на Схема 34. На нитроиндолин **112** се въздейства с N-метил-4-пиперидон в присъствието на NaOMe при температура над около 50°C , и за предпочитане около кипенето с обратен хладник, при което се образува 3-заместен индол **113**. Хидрогенирането, както вече беше обсъдено, дава amino индол **114**.

Схема 35



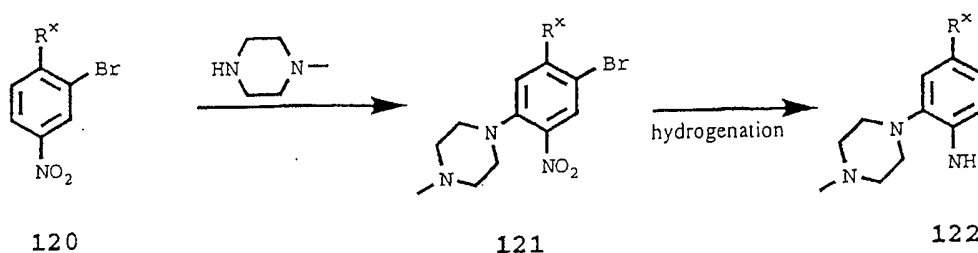
Алкилирани индазоли могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 35. Към разтвор на 6-нитроиндазол **115** в разтворител, примерно THF, се добавя силна основа, примерно NaH, при температура под СТ, за предпочитане при около 0°C . Добавят се алкилхалогениди, примерно в които R'' е метил, и вследствие на реакцията при температура около СТ, се образува 1-алкил-6-нитро-1H-индазол **116**. Нитро индазолът **116** се хидрогенира, примерно в H_2 атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C, за да даде 1-заместен-6-амино-1H-индазол **117**.

Схема 36



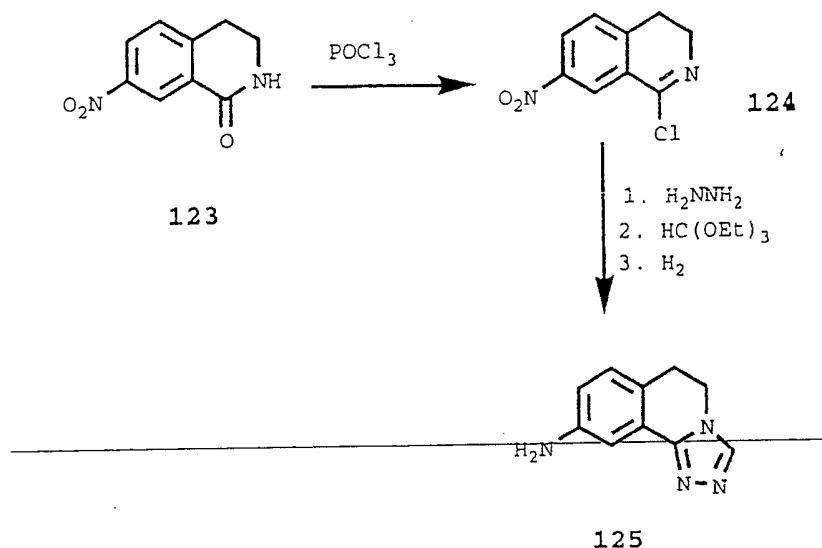
Бромирани индазоли могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 36. NBS се прибавя бавно към киселинен разтвор, примерно смес от TFA : H₂SO₄ (5 : 1) и *трет.*-бутил-4-нитробензен **118** при температура около СТ, за да се получи броминираното съединение **119**.

Схема 37



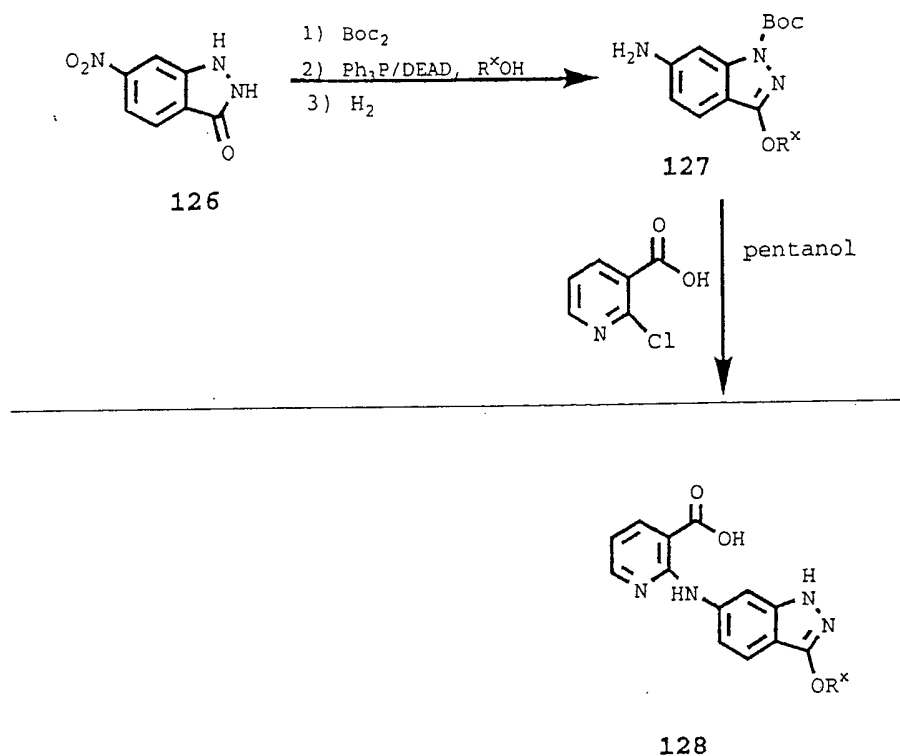
Заместени анилини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 38. Смес от 1-(заместен)-2-бромо-4-нитробензен **120** (където R^x е заместител, избран от онези, които са налични за заместеното R¹) и N-метилпиперазин се нагрява, примерно със или без разтворител, за предпочитане без разтворител, при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 100°C, и повече за предпочитане при температура около 130°C, за да се получи 1-[5-(заместен)-2-нитрофенил]-4-метилпиперазин **121**. Нитро съединението **121** се хидрогенира, примерно в H₂ атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C, за да се осигури 4-(заместен)-2-(4-метилпиперазинил) фениламин **122**.

Схема 38



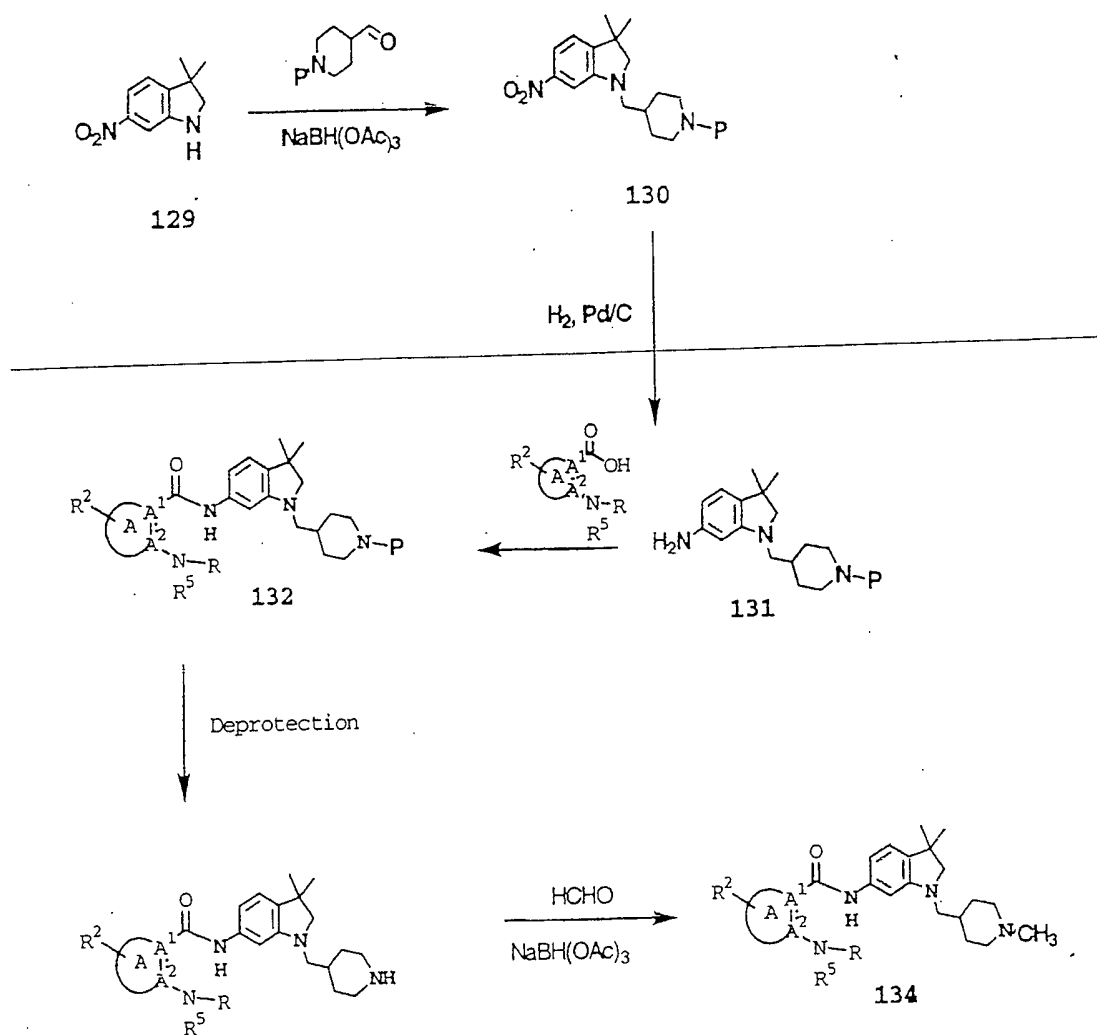
Трициклични хетероциклили могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 38. 7-Нитро-2,3-4-трихидроизохинолин-1-он **123** се нагрява в POCl_3 при температура над СТ, за предпочитане при температура, достатъчна за кипене с обратен хладник, при което се образува 1-хлоро-7-нитро-3, 4-дихидроизохинолин **124**. 1-хлоро-7-нитро-3,4-дихидроизохинолинът **124** се разтваря в разтворител, примерно THF, и се прибавя H_2NNH_2 . Реакцията се изпарява до утайка, след това се нагрява с $\text{HC}(\text{OEt})_3$ при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 75°C , и повече за предпочитане при температура около 115°C , за да се получи нитро-заместен троен пръстен. Хидрогениране, примерно в H_2 атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C, дава 2-амино-5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло [3,4-а] изохинолин **125**.

Схема 39



Индазолил етери могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 39. 6-Нитро-1H-2-хидроиндазол-3-он **126** се протектрира, примерно с Boc_2O и DMAP в CH_2Cl_2 при температура около СТ, за да даде протектиран 6-нитро-2-хидроиндазол-3-он. На протектирания 6-нитро-2-хидроиндазол-3-он се въздейства с алкохол (където R^x е подходящ заместител, избран от възможните заместители за R) и Ph_3P в разтворител, примерно THF, и DEAD, при температура около СТ, за да се получи протектираният 6-нитро (индазол-3-ил) етер. Междинното нитро съединение се хидрогенира, примерно в H_2 атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C, за да даде протектиран 6-амино (индазол-3-ил) етер **127**. Аминът **127** се куплира с 2-хлороникотинова киселина в разтворител, примерно алкохол, за предпочитане пентанол, при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 75°C , и повече за предпочитане при температура около 130°C , за да се получи куплираното депротектирано съединение **128**.

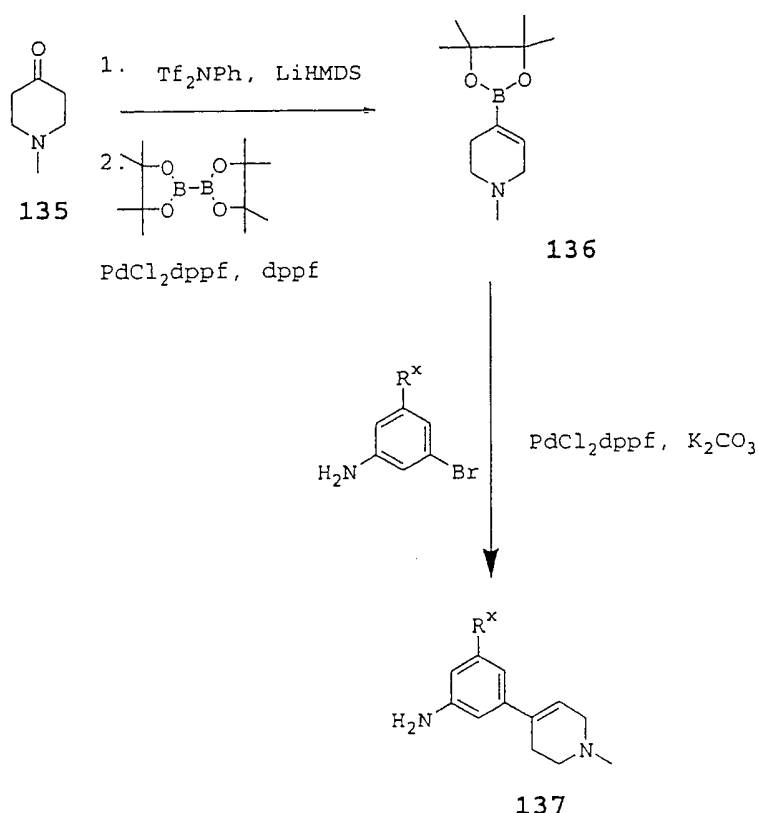
Схема 40



Индолинил заместени карбокамиди могат да бъдат получени от съответния нитро индолин **129** чрез процеса, изобразен на Схема 40. Например 3,3-диметил-6-нитроиндолин **129** се алкилира, примерно с N-протектиран-4-формилпиперидин в присъствието of NaBH(OAc)₃ и киселина, примерно ледена AcOH, и разтворител, примерно дихлорометан, при температура около СТ, за да се получи алкилираният индан **130**. Хидрогенирането на алкилирания индан **130**, примерно в H₂ атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C, в присъствието на разтворител, примерно алкохол, за предпочитане MeOH, дава междинно amino съединение **131**. Като

алтернатива могат да бъдат използвани други методи за хидрогениране, примерно Fe прах с NH_4Cl . Куплирането на амин **131**, примерно с 2-хлороникотинова киселина и DIEA, HOBt и EDC, в разтворител, примерно CH_2Cl_2 , при температура около СТ, осигурява протектиран карбоксамид **132**, който след депротекция и алкилиране дава други съединения съгласно изобретението, съответно **133** и **134**. Друга възможност е на амин **131** да се въздейства с 2-флуороникотиноил хлорид, при което се образува 2-флуороникотинамид, който може да бъде алкилиран, примерно както е показано на Схема 10.

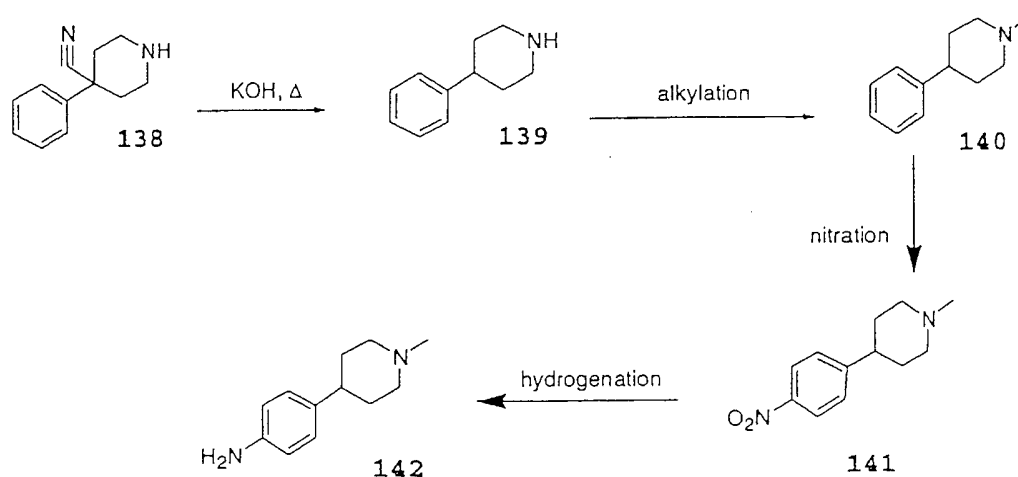
Схема 41



Заместени анилини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 41. 1-Метил-4-пиперидион **135** се добавя към разтвор на силна основа, примерно LiHMDS , в разтворител, примерно

THF, при температура, по-ниска от СТ, за предпочитане по-ниска от -50°C, повече за предпочитане около -78°C. Tf_2NPh се подлага на реакция с енолат при температура около СТ, за да даде 1-метил-4-(1,2,5,6-тетрахидро)пиридил- (трифлуорометил) сулфонат. Смес от междинното трифлатно съединение, bis (пинаколато) диборон, калиев ацетат, PdCl_2dppf , и dppf в разтворител, примерно диоксан, се нагрява при температура около СТ, за предпочитане при температура над около 50°C, и повече за предпочитане при температура около 80°C, за да си получи 4,4,5,5-тетраметил-2- (1-метил (4,1,2,5,6 -тетрахидропиридил)) - 1,3,2-диоксaborolan **136**. Заместеният анилин **137** се образува от 1,3,2-диоксaborolan **136** примерно чрез третиране с амин в присъствието на 1,1'-bis (дифенилфосфино) фeroцен-паладиев дихлорид и основа, примерно K_2CO_3 , в разтворител, примерно DMF, при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 50°C, и повече за предпочитане при температура около 80°C.

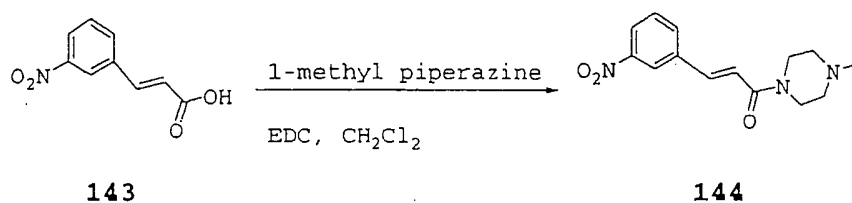
Схема 42



Заместени анилини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 42. 4-Циано-4-фенилпиперидин хидрохлорид **138** се третира с основа, примерно KOH , при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 100°C, и повече за предпочи-

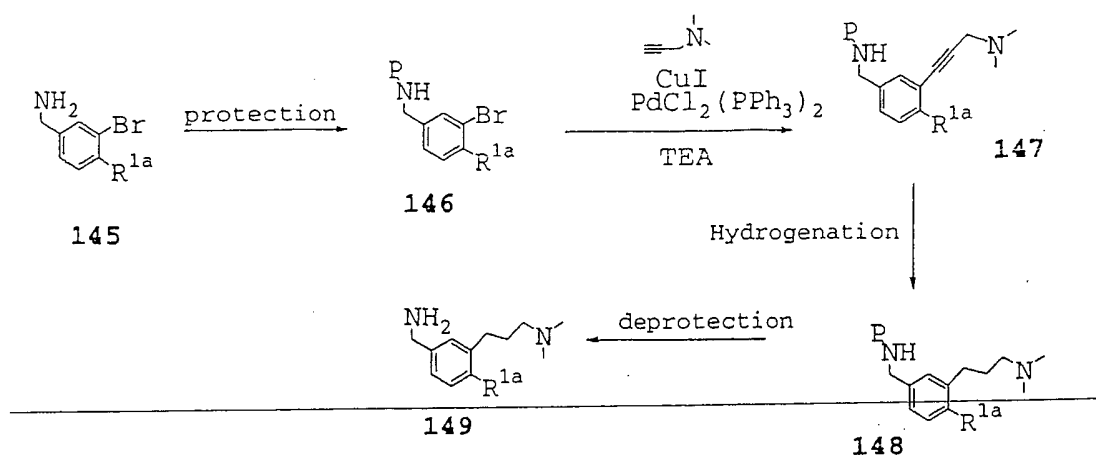
тане при температура около 160°C , за да се осигури фенил пиперидин **139**. Алкилирането на фенил пиперидина **139**, примерно с формалдехид и NaCNBH_3 в разтворител, примерно CH_3CN , с достатъчно киселина за поддържане на рН на реакцията близо до 7, осигурява алкилирания пиперидин **140**. Нитрирането на фенилпиперидина **140**, примерно с H_2SO_4 и димяща HNO_3 , при температура под СТ, и за предпочитане около 0°C , дава междинното нитро съединение **141**. Хидрогенирането на междинното нитро съединение **141**, примерно в H_2 атмосфера в присъствието на катализатор, примерно Pd/C , в присъствието на разтворител, примерно алкохол, за предпочитане MeOH , дава междинното amino съединение **142**.

Схема 43



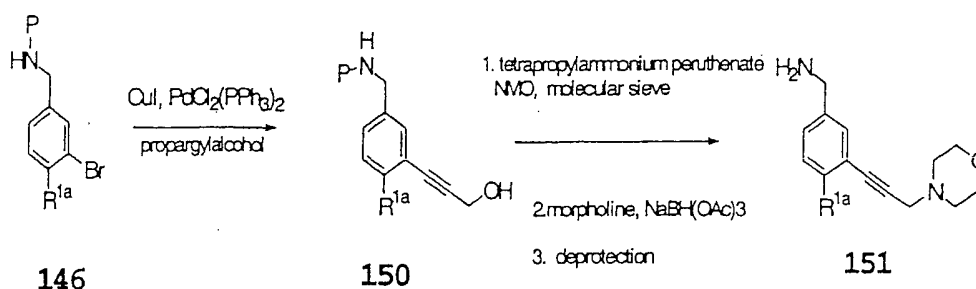
Заместени амиди могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 43. 3-Нитроканелена киселина **143** се куплира с 1-метилпиперазин в присъствието на EDC и разтворител, примерно CH_2Cl_2 , при температура около СТ, за да даде карбоксаמיד **144**.

Схема 44



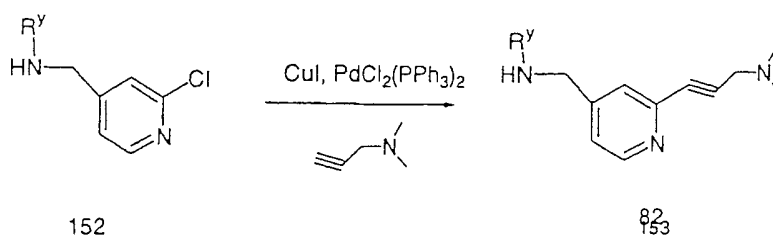
Заместени бензиламини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 44. Заместен бромобензиламин **145**, където R^{1a} е заместител, описан за R^1 , се протектира, примерно с Woc_2O , в присъствието на основа, примерно TEA , в подходящ разтворител, примерно CH_2Cl_2 . Протектираният бромобензиламин **146** се алкилира, примерно с 1-диметиламино-2-пропин, в присъствието на катализатор, примерно $PdCl_2(PPh_3)_2$ и CuI , в присъствието на основа, примерно TEA , при температура над CT , за предпочитане при температура над около $50^\circ C$, и повече за предпочитане при температура около $100^\circ C$, примерно в запечатана епруветка, при което се образува пропинилбензиламинът **147**. Пропинилбензиламинът се хидрогенира, примерно с H_2 в присъствието на $Pd(OH)_2$ и $MeOH$, за да се осигури пропилбензиламин **148**. Депротекцията, примерно със силна киселина (като TFA), за отстраняване на Woc протектиращата група, дава пропилбензиламина **149**.

Схема 45



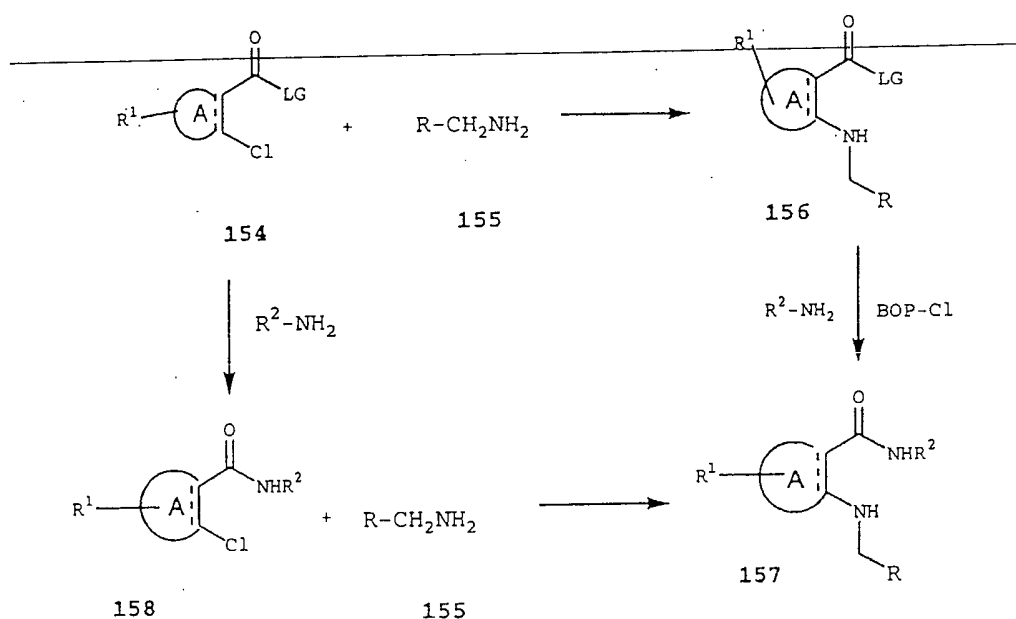
Заместени бензиламини могат да бъдат получени чрез процеса, изобразен на Схема 45. Протектираният бромобензиламин **146** се алкилира, примерно с пропаргил алкохол, в присъствието на катализатор, примерно $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, и CuI , в присъствието на основа, примерно TEA, при температура над СТ, за предпочитане при температура над около 50°C , и повече за предпочитане при температура около 100°C , примерно в запечатана епруветка, при което се образува протектиран хидроксипропинилбензиламин **150**. Протектираният хидроксипропинилбензиламин се третира с N-метилморфолин оксид в присъствието на катализатор, примерно тетрапропиламониев перутенат, при което се образува междинно алдехидно съединение. Редуциращото аминирање, примерно чрез добавяне на морфолин и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, осигурява морфолинил производното. Депротектирането, например със силна киселина, примерно TFA, за отстраняване на Boc протектиращата група, дава пропилбензиламина **151**.

Схема 46



Заместени аминометил съединения се получават например чрез процедурата, изобразена на Схема 46. Хало съединение **152** се подлага на реакция с алкин, в присъствието на $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuI , и заедно с основа се нагрява при температура над около 50°C , и за предпочитане около 100°C , примерно в запечатан контейнер, за да се осигури заместеният алкин **153**.

Схема 47

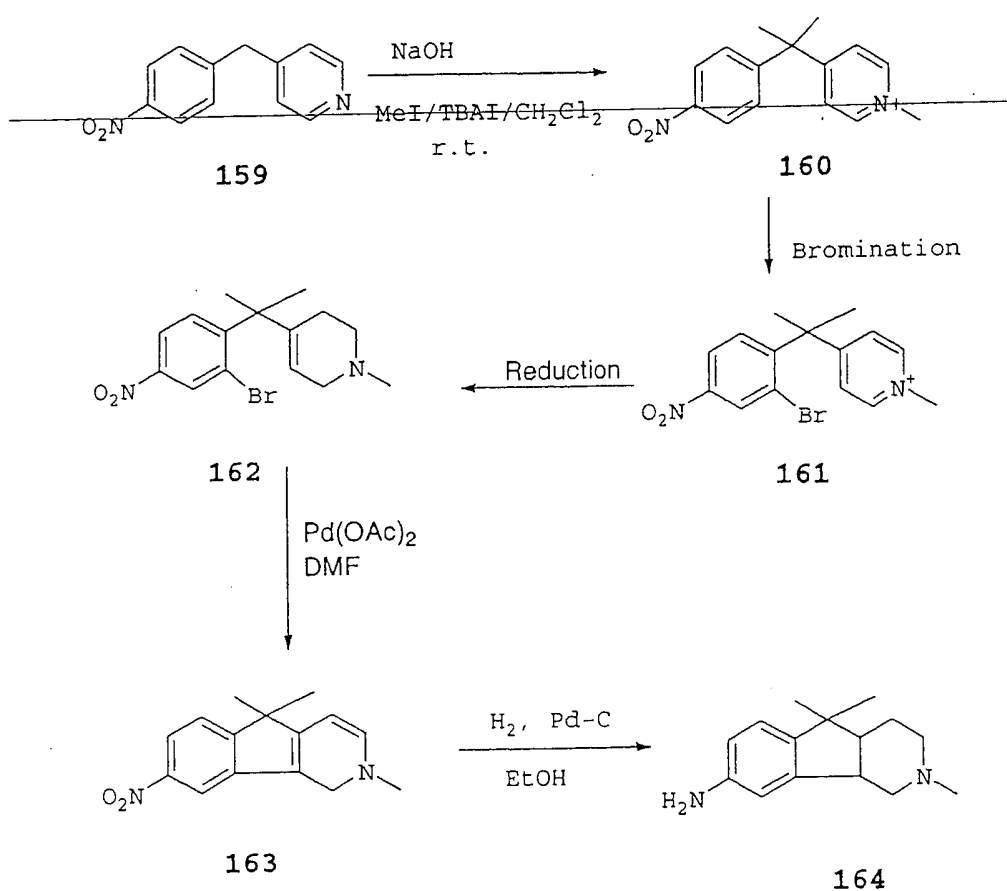


Заместени хетероцикли могат да бъдат получени чрез метода, показан на Схема 47. Хлоро-хетероцикли **154** (където LG е OH) се куплират с амин **155** при подходяща температура, примерно температура над около 100°C , за да дадат 2-заместена аминоникотинова киселина **156**. На 2-заместената аминоникотинова киселина **156** се въздейства със заместен амин в присъствието на куплиращ реагент, примерно BOP-Cl, и основа, примерно TEA, при което се образува 2-заместеният аминоникотинамид **157**.

Като алтернатива, 2-хлоро-никотиноил хлорид **154** (където LG е Cl) се куплира първоначално с R^2-NH_2 , примерно в присъствието на основа, примерно NaHCO_3 , в разтворител, примерно tPrOH или CH_2Cl_2 , при което

се образува амидът **158**, след това се куплира с амин **155**, за да даде 2-заместения amino-никотинамид **157**. Там, където А е богат на рi-електрони хетероцикпил, при образуването на **157** от **158** допълнително може да се използва KF, примерно 40 % KF върху алумина в IrOH, при температура над около 100°C, за предпочитане около 160°C.

Схема 48



2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-1H-3-аза-флуорен-6-иламин може да бъде получен чрез метода, представен на Схема 48. Нитробензилпиридини **159** се алкилират, примерно с MeI, в присъствието на TBAI и основа, при което се образува пиридиново съединение **160**. Пиридиновите съединения **160** се халогинират, примерно като се бромират с NBS, при което се образуват броминат пиридинови съединения **161**, които се редуцират, примерно с NaBH₄, за да образуват тетрахидро-пиридини

162. При интрамолекулярно Неск куплиране, катализирано с паладий, и последващо хидрогениране се образуват хексахидро-флуорени **164**.

Началните съединения, дефинирани на Схеми 1-48, могат, ако е необходимо, да присъстват с функционални групи в протектирана форма и/или под формата на соли, при условие, че присъства сол-образуваща група и реакцията във формата на сол е възможна. По желание едно съединение с формули I-XII може да бъде преобразувано в друго съединение с формули I-XII или негов N-оксид; съединение с формули I-XII може да бъде преобразувано в сол; сол на съединение с формули I-XII може да бъде преобразувана в свободно съединение или друга сол; и/или смес от изомерни съединения с формули I-XII може да бъде сепарирана на отделни изомери.

N-Оксиди могат да се получат по познати начини, като на съединение с формули 1-XII се въздейства с водороден пероксид или перацид, например 3-хлороперокси-бензоена киселина, в инертен разтворител, примерно дихлорометан, при температура между около -10-35°C, примерно около 0°C - СТ.

Ако една или повече други функционални групи, например карбокси, хидрокси, аминокислоти или меркапто, са протектирани или е необходимо да се протектират в съединение с формули I-XII или при синтеза на съединение с формули I-XII, защото няма да вземат участие в реакцията, това са такива групи, които обикновено се използват при синтеза на пептидни съединения и също на цефалоспорици и пеницилици, както и производни на нуклеинова киселина и захари.

Възможно е също така протектиращите групи вече да присъстват в прекурсори и да протектират обсъжданите функционални групи от нежелани вторични реакции, примерно ацилатиране, етерификация, естерификация, оксидиране, солволиза и подобни реакции. За протектиращите групи е характерно, че те се поддават лесно, т.е. без нежелани

вторични реакции, на отстраняване, обикновено чрез солволиза, редукция, фотолиза или също чрез ензимна активност, например при условия, аналогични на физиологичните условия, и че те не присъстват в крайните продукти. На специалиста е известно или може лесно да установи, кои протектиращи групи са подходящи за реакциите, споменати по-горе и оттук нататък.

Протектирането на такива функционални групи чрез такива протектиращи групи, самите протектиращи групи и реакциите за тяхното отстраняване са описани например в стандартните справочници, като J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1981, в „The Peptides“, том 3 (редактори: E. Gross и J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в „Methoden der organischen Chemie“ (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition. том 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H. -D. Jakubke and H. Jescheit, „Aminosaeuren, Peptide, Proteine“ (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basel 1962, и в Jochen Lehmann, „Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate“ (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

В допълнителните обработващи стъпки, провеждани по желание, функционални групи на началните съединения, които няма да вземат участие в реакцията, могат да присъстват в непротектирана форма или могат да бъдат протектирани например чрез една или повече от протектиращите групи, споменати по-горе като „протектиращи групи“. Протектиращите групи след това се отстраняват изцяло или частично в съответствие с един от описаните тук методи.

Соли на съединение с формули I-XII със сол-образуваща група могат да се получат по лично познат, собствен начин. По такъв начин киселинни добавъчни соли на съединения с формули I-XII могат бъдат полу-

чени чрез третиране с киселина или с подходящ реагент за анионен обмен. Сол с две киселинни молекули (примерно дихалогенид на съединение с формули I-XII) може също така да бъде преобразувана в сол с по една киселинна молекула на съединение (например монохалогенид); това може да се извърши чрез нагряване до стопилка или например чрез нагряване като твърдо тяло във висок вакуум при повишена температура, например от около 130°C до около 170°C, като се отстранява по една молекула от киселината на молекула от съединение с формули I-XII.

Солите могат обикновено да се преобразуват в свободни съединения, примерно чрез третиране с подходящи основни агенти, например с карбонати на алкални метали, водородни карбонати на алкални метали или хидроксиди на алкални метали, обикновено калиев карбонат или натриев хидроксид.

Съединение с формули I-XII, в което Z е кислород, може да бъде преобразувано в съответното съединение, в което Z е сяра, примерно чрез използване на подходящо сярно съединение, например като се използва реакция с реагент на Lawesson (2,4-bis- (4-метоксифенил) -1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид) в халогениран въглеводород, примерно CH_2Cl_2 , или апротонен разтворител, примерно толуен или ксилен, при температури от около 30°C до кипене с обратен хладник.

Всички преработващи стъпки, описани тук, могат да се провеждат при познати реакционни условия, за предпочитане при специално посочените условия, в отсъствието или обикновено в присъствието на разтворители или разредители, за предпочитане такива, които са инертни към използваните реагенти и способни да ги разтворят, в отсъствието или в присъствието на катализатори, кондензиращи агенти или неутрализиращи агенти, например йонни обменители, обикновено катионни обменители, например в H^+ форма, в зависимост от типа на реакцията и/или реагиращите вещества при понижена, нормална или повишена

температура, например в диапазона от около -100°C до около 190°C , за предпочитане от около -80°C до около 150°C , например от около -80°C до около 60°C , при СТ, от около -20°C до около 40°C или при точката на кипене на използвания разтвор, при атмосферно налягане или в затворен съд, когато е подходящо под налягане, и/или в инертна атмосфера, например аргонова или азотна.

Соли могат да присъстват във всички начални съединения и преходни съединения, ако те съдържат сол-образуващи групи. Соли могат да присъстват и по време на реакцията между такива съединения, при условие, че реакцията не се нарушава от това.

В някои случаи, обикновено при процесите на хидрогениране, е възможно да се постигнат стереоселективни реакции, позволяващи например по-лесно възстановяване на отделните изомери.

Разтворителите, от които може да се избират тези, които са подходящи за въпросната реакция, включват например вода, естери, обикновено нисш алкил-нисши алканоати, примерно етилов ацетат, етери, обикновено алифатни етери, примерно диетилетер, или циклични етери, примерно THF, течни ароматни въглеводороди, обикновено бензен или толуен, алкохоли, обикновено MeOH, EtOH или 1-пропанол, IPOH, нитрили, обикновено CH_3CN , халогинирани въглеводороди, обикновено CH_2Cl_2 , киселинни амиди, обикновено DMF, основи, обикновено хетероциклични азотни основи, примерно пиридин, карбоксилни киселини, обикновено нисши алканкарбоксилни киселини, примерно AcOH, анхидриди на карбоксилна киселина, обикновено анхидриди на нисша алкан киселина, примерно оцетен анхидрид, циклични, линейни или разклонени въглеводороди, обикновено циклохексан, хексан или изопентан или смес от тези разтворители, примерно водни разтвори, освен ако в описанието на процеса е посочено друго. Такива смеси от разтворители могат да бъдат използвани също в обработването, например за хроматографията.

Изобретението се отнася също до тези форми на процеса, в които се започва от съединение, което може да се получи на някой етап като преходно, и липсващите стъпки се провеждат или процесът се прекъсва на някой етап, или се образува начален материал при реакционните условия, или се използва споменатият начален материал под формата на реакционно производно или сол, или се произвежда съединение, което може да се добие посредством процес съгласно изобретението и споменатото съединение се обработва *in situ*. В предпочитания вариант се започва от онези начални материали, които водят до съединенията, описани по-горе като предпочитани.

Съединенията с формули I-XII, включително техни соли, които могат бъдат получени и под формата на хидрати, или техни кристали, могат да включват например разтворителя, използван за кристализиране (присъстващи като солвати).

Нови начални материали и/или междинни съединения, както и процесите за тяхното получаване са също обект на това изобретение. В предпочитания вариант са използвани такива начални материали и реакционните условия са така избрани, че да се осигури получаването на предпочитаните съединения.

Началните материали съгласно изобретението са познати, те са търговски достъпни или могат да бъдат синтезирани по аналогия със или посредством методи, които са познати на специалистите.

Например амин **1** може да бъде получен чрез редукция на съответното нитро. Редукцията за предпочитане протича в присъствието на подходящ редуциращ агент, примерно калай (II) хлорид или водород в присъствието на подходящ катализатор, примерно Реней никел (освен това за предпочитане водородът се използва под налягане, примерно между 2 и 20 bar) или PtO_2 , в подходящ разтворител, примерно алкохол, като MeOH . Реакционната температура е за предпочитане между около 0°C и около 80°C , и по-специално от около 15°C до около 30°C .

Възможно е също да се редуцира азотното съединение след образуване на амидното съединение при реакционни условия, аналогични на тези за редукцията на азотните съединения, описани по-горе. Това елиминира необходимостта да се протектира свободната аминогрупа, както е описано на Схема 1.

При получаването на началните материали съществуващите функционални групи, които не участват в реакцията, трябва, ако е необходимо, да бъдат протектирани. Предпочитаните протектиращи групи, тяхното въвеждане и отстраняването им са описани по-горе или в примерите.

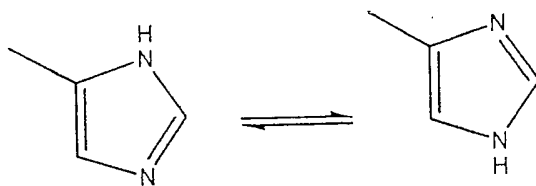
Всички останали начални материали са известни, могат да бъдат получени съгласно известни процеси или са търговски достъпни; по-специално те могат да бъдат получени посредством използване на описаните в примерите процеси.

Съединения от настоящото изобретение могат да притежават изобщо един или повече асиметрични въглеродни атома и затова са способни да съществуват под формата на оптични изомери, както и под формата на рацемични или не-рацемични техни смеси. Оптичните изомери могат да бъдат получени чрез повторно разтваряне на рацемични смеси с помощта на конвенционални процеси, примерно чрез образуване на диастереоизомерни соли, чрез третиране с оптично активна киселина или основа. Примери за подходяща киселини са винена, диацетилвинена, дибензил-винена, дитолуен-винена и камофорсарна киселина. След това сместа се сепарира от диастереоизомери чрез кристализация, последвана от освобождаване на оптично активните основи от тези соли. Един различен процес на сепариране на оптични изомери включва използването на хирална хроматографска колона, оптимално избрана да максимализира сепарирането на енантиомерите. Друг достъпен метод включва синтезиране на ковалентни диастереоизомерни молекули чрез реагиране на съединенията съгласно изобретението с оптично

чиста киселина в активирана форма или оптично чист изоцианат. Синтезираните дистереоизомери могат да бъдат сепарирани чрез конвенционални средства, примерно хроматография, дестилация, кристализация или сублимация, и след това хидролизирани, за да дадат енантиомерно чистото съединение. Оптично активните съединения съгласно изобретението могат освен това да се получат чрез използване на оптично активно начални материали. Тези изомери могат да бъдат във формата на свободна киселина, свободна основа, естер или сол.

Съединенията съгласно изобретението могат да съдържат един или повече асиметрични центрове и по този начин да се явят като рации и рацемични смеси, скалемичи смеси, единични енантиомери, отделни диастереомери и диастереомерни смеси. Всички такива изомерни форми на тези съединения са изрично включени в настоящото изобретение.

Съединенията съгласно изобретението могат също да бъдат представени в множествени тавтомерни форми, например както е илюстрирано по-долу:



Изобретението изрично включва всички тавтомерни форми на съединенията описани в него.

Съединенията могат да се срещнат също в цис- или транс- или E- или Z- двойна връзка изомерни форми. Всички такива изомерни форми на такива съединения са изрично включени в настоящото изобретение. Всички кристални форми на тук описаните съединения са изрично включени в настоящото изобретение.

Заместители в частта на пръстена (примерно фенил, тиенил и т.н.) могат да бъдат присъединени към специфични атоми, посредством което се предвижда да бъдат фиксирани към този атом, или те могат да бъдат изтеглени неприсъединени към специфичен атом, посредством което се предвижда да бъдат присъединени към някакъв наличен атом, който още не е заместен от атом, различен от H (водород).

Съединенията съгласно изобретението могат да съдържат система от хетероциклични пръстени, присъединена към друга система от пръстени. Такива системи от хетероциклични пръстени могат да бъдат присъединени през един въглероден атом или хетероатом в системата от пръстени.

Друга възможност е съединение с коя да е от тук очертаните формули да бъде синтезирано чрез кой да е от тук очертаните процеси. В тук очертаните процеси стъпките могат да бъдат извършени в променен ред и могат да бъдат предшествани или последвани от стъпки за допълнително протектиране/депротектиране според необходимостта. Процесите могат освен това да включват използване на подходяща реакционни условия, включително инертни разтворители, допълнителни реагенти, примерно основи (например LDA, DIEA, пиридин, K_2CO_3 , и други подобни), катализатори и соли на изброените. Междинните съединения могат да бъдат изолирани или да продължат *in situ* с или без пречистване. Методите за пречистване са познати на специалистите и включват например кристализация, хроматография (течна и газова фаза, симулирано „подвижно легло“ („SMB“)), екстракция, дестилация, разпрашаване, обратно фазова HPLC и други подобни. Реакционните условия като температура, продължителност, налягане и атмосфера (инертен газ/среда) са познати на специалистите и могат да бъдат установени, както е уместно за реакцията.

За специалиста е понятно, че гореописаните синтезни схеми не са предназначени да дадат изчерпателен списък на всички средства, чрез

които могат да бъдат синтезирани съединенията, които са описани и са обект на претенциите в тази заявка. И други методи ще бъдат очевидни за онези, които притежават стандартни познания в областта. В допълнение различни стъпки от синтеза, описани по-горе, могат да бъдат изпълнени в променена последователност или ред, за да се получат желаните съединения. Синтезни химически трансформации и методологии на протектиращите групи (протектиране и депротектиране), полезни за синтезирането на тук описаните инхибиторни съединения, са познати в областта и включват например такива, като описаните в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed. (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1984; J. Seyden-Penne: *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley-VCH, 1997; and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат модифицирани, като им се прибави подходяща функционалност, за да се разширят селективните биологични свойства. Такива модификации са познати в областта и включват онези, които увеличават биологичното проникване в дадено биологично отделение (например кръв, лимфна система, централна нервна система), разширяват възможността да се приемат орално, повишават разтворимостта, с което се позволява прилагането чрез инжектиране, променят метаболизма и променят скоростта на изхвърляне.

Следващите примери съдържат подробни описания на методите за получаване на съединения с формули I-XII. Тези детайлни описания

са изцяло в обхвата и служат да онагледят гореописаните общи синтезни процедури, които съставляват част от изобретението. Тези подробни описания са представени само с илюстративна цел и не са предназначени да ограничат обхвата на изобретението.

Освен ако е посочено друго, всички материали бяха доставени от търговски доставчици и използвани без по-нататъшно пречистване. Безводни разтворители, като DMF, THF, CH_2Cl_2 и толуен, бяха доставени от Aldrich Chemical Company. Всички реакции, в които участват въздухо- или влагочувствителни съединения, бяха проведени в азотна атмосфера. Флеш хроматография беше извършена с използване на силикагел на Aldrich Chemical Company (200-400 mesh, 60A) или предварително пакетирана колона на Biotage. Тънкопластова хроматография (ТПХ) беше извършена с Analtech gel TLC подложки (250 μ). Подготвителна ТПХ беше извършена със силикагел подложки на Analtech (1000-2000 μ). Подготвителна високоефективна течна хроматография HPLC беше проведена с Beckman или Waters HPLC система с 0,1 % TFA/ H_2O и 0,1 % TFA/ CH_3CN като мобилна фаза. Дебитът беше 20 ml/min и беше използван градиентен метод. ^1H NMR спектри бяха определени със свръхпроводими FT NMR спектрометри, работещи с 400 MHz, или с апарат Varian 300 MHz. Химичните отмествани са изразени в ppm (parts per million - милионна част) по отношение на вътрешен стандартен тетраметилсилан. Всички съединения показаха NMR спектри, съвместими с определените им структури. Масспектри (MS) бяха определени с помощта на електроспрей масспектрометър Perkin Elmer – SCIEX API 165 (положителен и/или отрицателен) или HP 1100 MSD LC-MS с електроспрей йонизация и четворна детекция. Всички части са тегловни и температурите са градуси по Целзий, освен ако е посочено друго.

Използвани са следните съкращения:

AIBN -	2,2'-азобисизобутиронитрил
Ar -	аргон
AgSO ₄ -	сребърен сулфат
ATP -	аденозин трифосфат
BH ₃ -	боран (бороводород)
Вос -	трет.-бутилоксикарбонил
Вос ₂ O -	Вос анхидрид
BOP-Cl -	бис (2-оксо-3-оксазолидинил) фосфин хлорид
Br ₂ -	бром
BSA -	говежди серум албумин
t-BuOH -	трет.-бутанол
CAN -	амониев цериев (IV) нитрат
CH ₃ CN, AcCN -	ацетонитрил
CH ₂ Cl ₂ -	дихлорометан
CH ₃ I, MeI -	йодометан, метил йодид
CCl ₄ -	въглероден тетрахлорид
CCl ₃ -	хлороформ
CO ₂ -	въглерод диоксид
Cs ₂ CO ₃ -	цезиев карбонат
DIEA -	диизопропилетиламин
CuI -	меден йодид
DCE -	1,2-дихлороетан
DEAD -	диетил азодикарбоксилат
DIEA -	диизопропилетиламин
dppf -	1,1-дифенилфосфенофероцен
DMAP -	4- (диметиламино) пиридин
DMAC -	N,N-диметилацетамид
DMF -	диметилформаид
DMSO -	диметилсулфоксид

DTT -	дитиотреитол
EDC, EDAC-	1- (3-диметиламинопропил) -3- карбодиамид хидрохлорид
EGTA -	етилен гликол-bis (β -аминоетил етер)- N,N,N', N' -тетраоцетна киселина
EtOAc -	етил ацетат
EtOH -	етанол
Et ₂ O -	диетилов етер
Fe -	желязо
g -	грам
h -	час
HATU -	O- (7-азабензотриазол-1-ил) -N,N,H',N'- тетраметилуриониев хексафлуорофосфат
H ₂ -	водород
H ₂ O -	вода
HCl -	хлороводородна (солна) киселина
H ₂ SO ₄ -	сярна киселина
H ₂ NNH ₂ -	хидразин
HC (OEt) ₃ -	триетилортоформиат
HCHO, H ₂ CO -	формалдехид
HCO ₂ Na -	натриев формиат
HOAc, AcOH -	оцетна киселина
HOAt -	1-хидрокси-7-азабензотриазол
HOBT -	хидроксибензотриазол
IpOH -	изопропанол
K ₂ CO ₃ -	калиев карбонат
KHMDS -	калиев хексаметилсилазан
KNO ₃ -	калиев нитрат
KOAc -	калиев ацетат
KOH -	калиев хидроксид

LAH, LiAlH_4 -	литий-алуминиев хидрид
LDA -	литиев диизопропиламид
LiCl -	литиев хлорид
LiHMDS -	литиев хексаметилдисилазид
MeOH -	метанол
MgCl_2 -	магнезиев хлорид
MgSO_4 -	магнезиев сулфат
mg -	милиграм
ml -	милитър
MnCl_2 -	манганов хлорид
NBS -	N-бромосукцинимид
NMO -	4-метилморфолин, N-оксид
NMP -	N-метилпиролидон
Na_2SO_4 -	натриев сулфат
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -	натриев метабисулфит
NaHCO_3 -	натриев бикарбонат
Na_2CO_3 -	натриев карбонат
NaCl -	натриев хлорид
NaH -	натриев хидрид
NaI -	натриев йодид
NaOH -	натриев хидроксид
NaOMe -	натриев метоксид
NaCNBH_3 -	натриев цианоборохидрид
NaBH_4 -	натриев борохидрид
NaNO_2 -	натриев нитрат
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ -	натриев триацетоксиборохидрид
NH_4Cl -	амониев хлорид
N_2 -	азот
Pd/C -	паладий върху въглерод
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -	паладиев хлорид bis (трифенилфосфин)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -	1,1-bis (дифенилфосфино) фeroцен паладиев хлорид
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -	паладиев тетракис трифенилфосфин
$\text{Pd}(\text{OH})_2$ -	паладиев хидроксид
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -	паладиев ацетат
PMB -	пара метоксибензил
POCl_3 -	фосфорен оксихлорид
PPh_3 -	трифенилфосфин
PtO_2 -	платиниев оксид
CT -	стайна температура
SiO_2 -	кварц
SOCl_2 -	тионил хлорид
TBAI -	тетрабутиламониев йодид
TEA -	триетиламин
Tf_2NPh -	N-фенилтрифлуорометансулфонимид
TFA -	трифлуороцетна киселина
THF -	тетрахидрофуран
TPAP -	тетрапропиламониев перутенат
Tris-HCl -	Tris (хидроксиметил) аминометан хидрохлоридна сол
Zn -	цинк

Получаване I: 3-нитро-5-трифлуорометил-фенол

1-Метокси-3-нитро-5-трифлуорометил-бензен (10 g, Aldrich) и пиридин-HCl (41,8 g, Aldrich) бяха смесени заедно и нагрявани в чист вид при 210°C в открита колба. След 2,5 h сместа беше охладена до CT и разделена между 1N HCl и EtOAc. EtOAc фракцията беше промита с 1N HCl (4x), солен разтвор (1x), подсушена с Na_2SO_4 , филтрирана и концентрирана във вакуум, при което се образува 3-нитро-5-трифлуорометил-фенол във вид на белезникаво твърдо тяло.

**Получаване II: 1-Вос-4- (3-нитро-5-трифлуорометил-фенокси) -
пиперидин**

3-Нитро-5-трифлуорометил-фенол (8,81 g) беше разтворен в THF (76 ml). След прибавяне на 1-Вос-4-хидрокси-пиперидин (8,81 g, Aldrich) и Ph_3P (11,15 g) разтворът беше охладен до -20°C . Разтвор на DEAD (6,8 ml, Aldrich) в THF (36 ml) беше прибавен на капки, като температурата беше поддържана между -20 и -10°C . Реакцията беше затоплена до СТ и разбърквана до следващия ден. Реакцията беше концентрирана във вакуум и разпрасена с хексан. Жълтото твърдо тяло беше отстранено чрез филтриране и промито с Et_2O (25 ml) и хексан. Белият филтрат беше промит с 1N NaOH (2x), солен разтвор (1x) и хексановият пласт беше подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен посредством флеш хроматография (SiO_2 , 5-10 % EtOAc/хексан), при което се получи 1-Вос-4- (3-нитро-5-трифлуорометил-фенокси) - пиперидин.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) (S) -1-Вос- [2- (5-нитро-2-трифлуорометилфеноксиметил) - пиридин.
- b) (R) -1-Вос- [2- (5-нитро-2-трифлуорометилфеноксиметил) - пиридин.
- c) (R) 1-Вос-2- (3-Нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) - пиридин.
- d) 4- (2-трет.-Бутил-5-нитро-феноксиметил) -1-метил-пиперидин.
- e) (S) 1-Вос-2- (3-Нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) - пиридин.
- f) 1-Вос-3- (5-нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил) -азетидин.
- g) N- Вос- [2- (5-нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -етил] амин.

- h) (R) 3- (2-трет.-Бутил-5-нитро-феноксиметил) -1-Вос-пиролидин.
- i) 3- (2-трет.-Бутил-5-нитро-феноксиметил) -1-Вос-азетидин.
- j) (S) -1-Вос- [2- (5-нитро-2-трет.-бутилфеноксиметил) -пиролидин.
- k) (S) 3- (2-трет.-Бутил-5-нитро-феноксиметил) -1-Вос-пиролидин.
- l) (R) -1-Вос- [2- (5-нитро-2-трет.-бутилфеноксиметил) -пиролидин.

Получаване III: 1-Вос-4- (3-амино-5-трифлуорометил-фенокси) - пиперидин

1-Вос-4- (3-нитро-5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин (470 mg) беше разтворен в MeOH (12 ml) и беше прибавен Pd/C (10 mg). След кратко напръскване с H_2 сместа беше разбърквана под H_2 в продължение на 6 h. Катализаторът беше отстранен чрез филтриране и MeOH разтворът беше концентриран във вакуум, при което се получи 1-Вос-4- (3-амино-5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин във вид на белезникава пяна.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 1-Вос-2- (3-Амино-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин.
- b) 2- (3-Амино-5-флуорометил-феноксиметил) -1-метил-пиролидин.
- c) [2- (1-Метилпиперидин-4-илокси) -пиридин-4-ил] метиламин.
ESI (M+H) = 222.
- d) [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-ил] метиламин.
- e) [2- [2-Морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-ил] метиламин.
- f) [2- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -пиридин-4-ил] метиламин.
ESI MS: (M+H) = 222.
- g) (4-Аминометил-пиридин-2-ил) - (3-морфолин-4-ил-пропил) -амин.
ESI MS : (M+H) = 251.
- h) 4-трет.-Бутил-3- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -фениламин.
- i) 4-трет.-Бутил-3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фениламин.

- j) 3- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- k) 3- (1-Изопропил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- l) (S) 3-Оксиранилметокси-4-пентафлуороетил-фениламин.
- m) 3- (2-Пиролидин-1-ил-етокси) -4-трифлуорометил-фениламин.
- n) 3- (2-Пиперидин-1-ил-етокси) -4-трифлуорометил-фениламин.
- o) (S) 3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- p) (R) 3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- q) (R) 3- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фениламин.
- r) (S) 3- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фениламин.
- s) (R) 3-Оксиранилметокси-4-пентафлуороетил-фениламин.
- t) (R) 2- (5-Амино-2-пентафлуороетил-фенокси) -1-пиролидин-1-ил-етанол.
- u) 3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- v) 3- (2- (Вос-амино) етокси) -4-пентафлуороетил-фениламин.
- w) 6-Амино-2,2-диметил-4Н-бензо [1,4] оксазин-3-он.
М+Н 193,2. Изчислено 192,1.
- x) 2,2,4-Триметил-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-иламин.
- y) 1- (6-Амино-2,2-диметил-2,3-дихидро-бензо [1,4] оксазин-4-ил) -етанон. М+Н 221,4. Изчислено 220,3.
- z) [2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -пиридин-4-ил] -метиламин.
- aa) [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-ил] -метиламин.
М+Н 236,3. Изчислено 235,2.
- ab) 3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фениламин.
М+Н 360,3.

- ac) 2-Вос-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-иламин.
- ad) 3-Морфолин-4-илметил-4-пентафлуороетил-фениламин.
- ae) 3- (4-Метил-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороетил-фениламин. М+Н 410,3. Изчислено 409,4.
- af) 7-Амино-2- [4-метокси-бензил) -4,4-диметил-3,4-дихидро-2Н-изохинолин-1-он. М+Н 311,1.
- ag) 7-Амино-4,4-диметил-3,4-дихидро-2Н-изохинолин-1-он.
- ah) (3-Амино-5-трифлуорометил-фенил) - (4-Вос-пиперазин-1-ил) -метанон. М+Н 374,3. Изчислено 373.
- ai) 3- (4-Вос-Пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фениламин.
- aj) 1- (7-Амино-4,4-диметил-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-ил) -етанон. М+Н 219,2.
- ak) {2- [2- (1-Метилпиперидин-4-ил) етокси] -пиридин-4-ил} -метиламин.
- al) {2- [2- (1-Пиролидинил) етокси] -пиридин-4-ил} -метиламин.
- am) {2- [2- (1-Метилпиролин-2-ил) етокси] -пиридин-4-ил} -метиламин.
- an) (2-Хлоро-пиримидин-4-ил) -метиламин.
- ao) 3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фениламин.
- ар) 4-трет.-Бутил-3- (1-Вос-пиролидин-3-илметокси) -фениламин. М+Н 385.
- aq) 4-трет.-Бутил-3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -фениламин. М+Na 357.
- ar) (S) 4-трет.-Бутил-3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -фениламин. М+Na 371.
- as) 3-трет.-Бутил-4- (4-Вос-пиперазин-1-ил) -фениламин.
- as) 3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фениламин.
- au) 3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-иламин.
- av) 3,9,9-Триметил-2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1Н-3-аза-флуорен-6-иламин.
- aw) 4- [1-Метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фениламин
беше получен с използване на EtOH като разтворител.

- ax) 4-трет.-Бутил-3- (4-пиролидин-1-ил-бут-1-енил) -фениламин.
- ay) (R) 3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фениламин.
- az) (S) 3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фениламин.

Получаване IV: 1-Вос-4- {3- [(2-флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин

1-Вос-4- (3-амино-5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин {4,37 g} беше разтворен в CH_2Cl_2 (100 ml) и беше прибавен NaHCO_3 {2,4 g, Baker}. След добавяне на 2-Флуоропиридин-3-карбонил хлорид (2,12 g) реакцията беше разбърквана при СТ в продължение на 2,5 h. Реакцията беше филтрирана и концентрирана във вакуум, при което се получи жълта пена. След добавяне на (30 %) EtOAc/Хексан, 1-Вос-4- {3- [(2-флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси} -пиперидин преципитира във вид на белезникаво твърдо тяло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 2- Флуоро-N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил-никотинамид.
- b) N - [4-трет.-Бутил-3- [2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2-флуоро-никотинамид.
- c) N- [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2-флуоро-никотинамид.
- d) N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2-флуоро-никотинамид.
- e) N- [3,3-Диметил-1- (2- (Вос-амино) ацетил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2-флуоро-никотинамид.

- f) N- (4-Ацетил-2,2-диметил-3, 4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -2-флуоро-никотинамид. М+Н 344,5. Изчислено 343,4.
- g) 2-Флуоро-N- (2,2,4-триметил-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -никотинамид, М+Н 316,2. Изчислено 315,1.
- h) N- (2,2-Диметил-3-оксо-3, 4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) - 2-флуоро-никотинамид. М+Н 316,1. Изчислено 315,10.
- i) 2-Флуоро-N- [3- (4-метил-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 481. Изчислено 480.
- j) 2-Флуоро-N- (2-Вос-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -никотинамид. М+Н 400.
- k) 2- Флуоро -N- (3- [4-метил-пиперазин-1-илметил]) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид. М+Н 447,0. Изчислено 446.
- l) 2- Флуоро -N- (3-морфолин-4-илметил-4-пентафлуороетил-фенил) - никотинамид.
- m) 2-Флуоро-N- [4-йодофенил] -никотинамид.
- n) 2-Флуоро-N- (4,4-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин -7-ил) -никотинамид. М+Н 314,0. Изчислено 311.
- o) 2-Флуоро-N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил] -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 495.
- p) 2-Флуоро-N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 483,3. Изчислено 482.
- q) N- (2-Ацетил-4, 4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -2-флуоро-никотинамид. М+Н 430,0.
- r) N- [3, 3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин -4-ил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2-флуоро-никотинамид. М+Н 383,2. Изчислено 382,5.
- s) N- (4-трет.-Бутилфенил) -2- флуороникотинамид.
- t) N- (4-Трифлуорометилфенил) -2-флуороникотинамид.

- u) 2-Флуоро-N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М-Н 468,2. Изчислено 469,16.
- v) 2-Флуоро-N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -4-трет.-бутил-фенил] -никотинамид.
- w) (S) N- [4-трет.-Бутил-3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -фенил] -2-флуоро-никотинамид. М+Na 494.
- x) N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-флуоро-никотинамид беше получен с K_2CO_3 вместо с $NaHCO_3$.
- y) N- (3-Бромо-5-трифлуорометил-фенил) -2-флуоро-никотинамид.
- z) 2- Флуоро-N- (3,9,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1Н-3-аза-флуорен-6-ил) -никотинамид.
- aa) 2-Флуоро-N- {4- [1-метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -никотинамид.
- ab) N- [3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2-флуоро-никотинамид.

Получаване V: 1-Вос-4- {3- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси} -пиперидин

1-Вос-4- {3- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин беше получен от 1-Вос-4- (3-амино-5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин и 2-хлоропиридин-3-карбонил хлорид чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1-Вос-4- {3- [(2-флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) N- (4- трет.-Бутил-3-нитро-фенил) -2-хлоро-никотинамид.
- b) 2-Хлоро-N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.

- с) 2-Хлоро-N- [3- (3-морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- d) 2-Хлоро-N- [3- (1-метилпиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- e) 2-Хлоро-N- [3- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- f) 2-Хлоро-N- [3- (1-изопропил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- g) (S) 2-Хлоро-N- [4- (оксиранилметокси) -3-пентафлуороетил-фенил] - никотинамид.
- h) 2-Хлоро-N- [3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -4-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- i) 2-Хлоро-N- [3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- j) (R) 2-Хлоро-N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- k) (S) 2-Хлоро-N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- l) (R) 2-Хлоро-N- [3- (1-метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- m) (S) 2-Хлоро-N- [3- (1-метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- n) (R) 2-Хлоро-N- [4- (оксиранилметокси) -3-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид.
- o) (R) 2- {5- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -2-пентафлуороетил-фенокси} -1-пиролидин-1-ил-етил естер на оцетна киселина.
- p) 2-Хлоро-N- [3- (4-метил-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.

- q) 2-Хлоро-N- [2- (4-метокси-бензил) -4,4-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил] -никотинамид. М+Н 450,2. Изчислено 449.
- r) 2-Хлоро-N- (4,4-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -никотинамид. М+Н 330,1. Изчислено 329.
- s) 2-Хлоро-N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- t) 2- {3- [(2-Хлоро-пиридин-3-карбонил) –амино] -фенил} -2-метил-метилов естер на пропионова киселина. М+Н 405.
- u) N- {4-трет.-Бутил-3- [2- (1-Вос-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -2-хлоро-никотинамид. М+На 524. Изчислено 501,1.
- v) N- [3,3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро -1Н-бензо [д] изотиазол-6-ил]- 2-хлоро-никотинамид.
- w) N- [1,1,4,4-Тетраметил-1,2,3,4-тетрахидро-нафт-6-ил] -2-хлоро-никотинамид.
- x) 2- Хлоро -N- [3,3-диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил] -2-хлоро-никотинамид.
- y) 2- Хлоро -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- z) 2- Хлоро -N- [3- (1-метил-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] - никотинамид.
- aa) 2- Хлоро -N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- ab) N- [4-трет.-Бутил-3- (4-пиролидин-1-ил-бут-1-енил) -фенил] -2-хлоро-никотинамид.
- ac) (R) 2- Хлоро -N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- ad) (S) 2- Хлоро -N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.

**Получаване VI: 1-Вос-2- {3- [(2-флуоро-пиридин-3-карбонил) -
амино] -5-трифлуорометил-феноксиметил} -пиролидин**

1-Вос-2- {3- [(2-Флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-феноксиметил} -пиролидин беше получен от 1-Вос-2- (3-амино-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1-Вос- 4- {3- [(2-флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси}-пиперидин.

**Получаване VII: 2- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил)-
пиролидин**

1-Вос-2- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин (2,35 g) беше разтворен в CH_2Cl_2 (60 ml) и беше прибавен TFA (20 ml). След разбъркване в продължение на 1 h при СТ сместа беше концентрирана във вакуум, при което се получи 2- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин във вид на масло, което след престой се втвърди. Материалът беше използван така, както е, без по-нататъшно пречистване.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) (4-Аминометил-пиримидин-2-ил) - (3-морфолин-4-ил-пропил) -амин.
- b) (4-Аминометил-пиримидин-2-ил) - [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етил] -амин.

**Получаване VIII: 1-метил-2- (3-нитро-5-трифлуорометил-
фенилметил) -пиролидин**

2- (3-Нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин (6 mmol) беше разтворен в CH_3CN (20 ml) и беше прибавен формалдехид (2,4 ml, 37 % воден). След добавяне на NaBH_3CN (607 mg) беше наблюдаван

екзотермичен процес. Стойността на рН беше следена на всеки 15 min и доведена до стойност ~7 с AcOH. След 45 min сместа беше концентрирана във вакуум и остатъкът беше разтворен в EtOAc, промит с 6N NaOH, 1N NaOH и 2N HCl (3x). Киселинните отмивки бяха събрани заедно, стойността на тяхното рН беше доведена до ~10 с Na₂CO₃ в твърдо състояние, след което бяха екстрахирани с EtOAc (2x). EtOAc фракциите бяха събрани заедно, подсушени с Na₂SO₄ и пречистени посредством флеш хроматография (SiO₂, 95 : 5 : 0,5 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH), при което се получи 1-метил-2- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиролидин.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 2- (1-Метилпиперидин-4-ил) -етанол.
- b) 2- {3- [(2-Флуоро-пиридин-3-карбонил) -амино] - 5-трифлуорометил-феноксиметил}-1-метилпиролидин.

Получаване IX: 4-трет.-бутил-3-нитро-фениламин

Смес от 1,3-динитро-4-трет.-бутилбензен (10,0 g) в H₂O (56 ml) беше нагрята до кипене с обратен хладник. През допълнителна фуния в рамките на един час беше прибавена смес от Na₂S (21,42 g) и сяр (2,85 g) в H₂O (34 ml). Реакцията беше поддържана в процес на кипене с обратен хладник в продължение на 1,5 h, след това охладена до СТ и екстрахирана с EtOAc. Органичните екстракти бяха събрани заедно и промити с H₂O и със солен разтвор, подсушени над MgSO₄ и концентрирани във вакуум, при което се получи 4-трет.-бутил-3-нитро-фениламин, който беше използван така, както е, без по-нататъшно пречистване.

Получаване X: N- (3-бромо-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид

3-Бромо-5- (трифлуорометил) фениламин (5 g, Alfa-Aesar) беше разтворен в AcOH (140 ml) и беше добавен Ac₂O (5,9 ml, Aldrich). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден. Сместа беше прибавена бавно към H₂O (~700 ml), при което се образува бял преципитат. Твърдата фаза беше изолирана чрез филтриране, промита с H₂O и подсушена във вакуум, за да даде N- (3-бромо-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид.

Получаване XI: N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид

Алилпиперидин (1,96 g, Lancaster) беше дегазиран във вакуум, разтворен в 0,5 M 9-BBN в THF (31,2 ml, Aldrich) и нагриван до кипене с обратен хладник в продължение на 1 h, след това охладен до СТ. PD(dppf) Cl₂/CH₂Cl₂ бяха прибавени към дегазирана смес от N- (3-бромо-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид, K₂CO₃ (9,8 g), DMF (32,1 ml) и H₂O (3 ml). Беше прибавен и алил пиперидин разтворът и сместа беше нагривана при 60°C в продължение на 3 h. След охлаждане до СТ и повторно нагриване до 60°C в продължение на 6 h сместа беше охладена до СТ и изсипана в H₂O. Сместа беше екстрахирана с EtOAc (2x) и EtOAc частта беше промита с 2N HCl (2x) и солена разтвор. Водните фази бяха събрани заедно и pH беше доведено до стойност ~11 с NaOH (15 %), при което се образува мътна суспензия. Мътната суспензия беше екстрахирана с EtOAc (2x) и EtOAc частта беше подсушена с Na₂SO₄, филтрирана и концентрирана във вакуум. Суровият материал беше пречистен посредством флеш хроматография (SiO₂, 95 : 5 : 0,5 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH), при което се получи N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид във вид на кафяво масло, което се втвърди във вакуум.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на горепоказаната процедура:

- a) N- (3-Морфолин-4-илпропил-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид от 4-алил-морфолин.
- b) N- (3- (1-метилпипердин-4-илметил-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид от 1-Метил-4-метилен-пиперидин.

Получаване XII: 3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5- трифлуорометил-фениламин

N- [3- (3-Пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид (1,33 g) беше разтворен в EtOH (40 ml) и беше прибавена 12 N HCl (40 ml). След разбъркване до следващия ден при 70°C и СТ сместа беше концентрирана във вакуум, при което се образува 3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фениламин във вид на кафяво масло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол. M+N 193,1. Изчислено 192,2.
- b) 3- (1-Метил-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фениламин.
- c) 3-Морфолин-4-илметил-5-трифлуорометил-фениламин.

Получаване XIII: 3,3-Диметил-6-нитро-1-пиперидин-4-илметил-2,3-дихидро-1H-индол

3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол беше разтворен в HCl/EtOAc и разбъркван в продължение на 2 h. Сместа беше концентрирана във вакуум и разделена между 1,2-дихлороетан и 1N NaOH. Органичният пласт беше отстранен, промит

със солен разтвор, подсушен (Na_2SO_4) и филтриран. Материалът беше използван без по-нататъшно пречистване.

Получаване XIV: N- [3- (3-морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид

N- [3- (3-Морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид беше получен от алил морфолин и N- (3-бромо-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид по начин, подобен на описания за получаването на N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид.

Получаване XV: 3- (3-морфолин-4-ил-пропил) -5- трифлуорометил -фениламин

3- (3-Морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фениламин беше получен от N- [3- (3-морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид по начин, подобен на този, описан за получаването на 3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5- трифлуорометил-фениламин.

Получаване XVI: 1-метил-4-метилен-пиперидин

Ph_3PCl_3 (50 g, Aldrich) беше суспензиран в Et_2O (20 ml) и беше добавен на капки бутил литий (77,3 ml, 1,6 M в хексани, Aldrich). Реакцията беше разбърквана в продължение на 2 h при СТ, след това беше прибавен бавно 1-метилпиперидон (12,3 ml, Aldrich). Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. Твърдата фаза беше отстранена чрез филтриране, обемът беше намален на ~400 ml и допълнителното твърдо вещество беше отстранено чрез филтриране. Et_2O беше промит с H_2O (2x) и 2N HCl (4x), pH на киселинните отмивки беше доведено до стойност ~11 с 6N NaOH, след това те бяха екстрахирани с CH_2Cl_2 (4x). Промитият с CH_2Cl_2 остатък беше подсушен

над Na_2SO_4 и концентриран студен във вакуум, при което се получи 1-метил-4-метилен-пиперидин, който беше използван както е.

Получаване XVII: N- [3- (1-метилпиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид

N- [3-(1-Метилпиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид беше получен от 1-метил-4-метилен-пиперидин и N- (3-бромо-5-трифлуорометил-фенил) -ацетамид подобно на описаното получаване на N- [3- (3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -ацетамид.

Получаване XVIII: 3- (1-метилпиперидин-4-ил)-5-трифлуорометил -фениламин

3-(1-Метилпиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фениламин беше получен от N- [3- (1-метилпиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил]-ацетамид чрез процедура, подобна на описаната за получаването на 3-(3-пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фениламин.

Получаване XIX: 2-(1-метилпиперидин-4-илокси) -4-пиридилкарбонитрил

4-Хидрокси-1-метилпиперидин (25,4 g) беше разтворен в THF (50 ml) в 100-милилитрова облодънна колба. Смес NaN /минерално масло (9,56 g) беше прибавена бавно в колбата и разбърквана в продължение на 20 min. 2-Хлоро-4-цианопиридин беше прибавен към сместа и разбъркван при СТ до завършване на реакцията. Сместа беше разреждана с EtOAc и охладена рязко, като беше добавена H_2O , след това съдържанието беше прехвърлено в сепарационна фуния. Органичната фаза беше събрана, докато водната фаза беше промита двукратно с EtOAc. Комбинираната органика беше подсушена над Na_2SO_4 , филтрирана, след това концентрирана във вакуум. След това

сместа беше повторно разтворена в CH_2Cl_2 , беше добавена 10 % HCl (300 ml) и сместа беше прехвърлена в сепарационна фуния. Органиката беше екстрахирана, като в сепарационната фуния беше прибавен EtOAc заедно с 300 ml 5N NaOH . Органичните фази бяха събрани, подсушени над Na_2SO_4 , филтрирани и концентрирани във вакуум, при което се получи 2-(1-метилпиперидин-4-илокси) -4-пиридилкарбонитрил във вид на кафяво твърдо тяло. $\text{ESI (M+H)} = 218$.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 2- (1-метилпиперидин-4-илметокси) -4- пиридилкарбонитрил.
 $\text{M+H } 232,1$. Изчислено 231,1.
- b) 2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -4-пиридилкарбонитрил.
 $\text{M+H } 342,2$. Изчислено 341,2.
- c) 2- (1-метилпиперидин-4-илетокси) -4-пиридилкарбонитрил.
- d) 2- (1-пиролидинилетокси) -4- пиридилкарбонитрил.
- e) 2- (1-метилпиролин-2-илетокси) -4-пиридилкарбонитрил.
- f) 2- [2- (1-Вос-азетидин-3-ил) -етокси] -4-пиридилкарбонитрил.

Получаване XX: [2- (1-метилпиперидин-4-илокси) -пиридин-4-ил] метил] амин bis хидрохлорид

[2- (1-Метилпиперидин-4-илокси) -пиридин-4-ил] метиламин беше разреден с Et_2O (50 ml) и беше прибавен 1M $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ (47 ml). Съдът беше разклащан, докато се образува преципитат.

Получаване XXI: 2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -4-пиридилкарбонитрил

2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -4-пиридилкарбонитрил беше получен от 2-хлоро-4-цианопиридин и 2-морфолин-4-ил-етанол чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 2- (1-метилпиперидин-4-

илокси) -4- пиридилкарбонитрил. Хидрохлоридната сол беше получена подобна на описаното получаване на [2- (1-метилпиперидин-1 илокси) - пиридин-4-ил] метиламин bis хидрохлорид.

Получаване XXII: 2-морфолин-4-ил-пропанол

В колба, поместена в N₂ атмосфера, беше поставен ЛАН прах (1,6 g) и незабавно след това беше прибавен THF (50 ml). Сместа беше изстудена до 0°C. Метил 2-морфолин-4-ил-пропионат (5 g) беше прибавен на капки към реакционната смес и тя беше разбърквана при 0°C. След 1 h сместа беше обработена, като бяха прибавени H₂O (44 ml), 2N NaOH (44 ml) и след това H₂O (44 ml, 3x). След 30-минутно разбъркване сместа беше филтрирана през Celite® и органичната част беше концентрирана във вакуум, при което се получи 2-морфолин-4-ил-пропанол във вид на безцветно масло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) (1-Метил-пиперидин-4-ил)-метанол. M+N 130,2. Изчислено 129,1.

Получаване XXIII: 2- (2-морфолин-4-ил-пропокси) -4-пиридилкарбонитрил

2- (2-Морфолин-4-ил-пропокси) -4-пиридилкарбонитрил беше получен от 2-хлоро-4-цианопиридин и 2-морфолин-4-ил-пропанол чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 2- (1-метилпиперидин-4-илокси) -4-пиридилкарбонитрил.

Получаване XXIV: 2- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -4-пиридилкарбонитрил

2- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -4-пиридилкарбонитрил беше получен от 2-хлоро-4-цианопиридин и 1-метил-пиролидин-2-илметанол

чрез процедура, подобна на описаната за получаването на 2- (1-метилпиперидин-4-илокси) -4-пиридилкарбонитрил. ESI MS : (M+H) = 218.

Получаване XXV: 2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -4-пиридилкарбонитрил

В колба, заредена с 2-хлоро-4-цианопиридин (2,0 g), беше прибавен аминопропил морфолин (2,11 ml). Сместа беше нагрявана до 79°C в продължение на 5 h и разбърквана. След 5 h реакцията не беше приключила. Тогава сместа беше нагрявана при 60°C до следващия ден. Суровото съединение беше пречистено върху силикагел (1-5 % MeOH/CH₂Cl₂ градиент). ESI MS : (M+H) = 247, (M-H) = 245.

Получаване XXVI: 5-Нитро-2-пентафлуороетилфенол

2-метокси-4-нитро-1-пентафлуороетилбензен (9,35 g) и пиридин хидрохлорид бяха събрани заедно в облодънна колба и нагрявани при 210°C в продължение на 1 h, след това охладени до СТ. Сместа беше разреждана с EtOAc и 2N HCl (>500 ml), докато се разтвори цялата утайка. Органичният пласт беше отстранен, промит с 2N HCl (2x) и концентриран във вакуум. Остатъкът беше разтворен в хексани и Et₂O, промит с 2N HCl, след това със солена разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na₂SO₄, филтриран, концентриран във вакуум и подсушен във висок вакуум, при което се получи 5-нитро-2-пентафлуорометилфенол.

Получаване XXVII: 2-трет.-Бутил-5-нитро-анилин

Към H₂SO₄ (98 %, 389 ml) в 500-милилитрова колба с три гърла беше прибавен 2-трет.-бутил анилин (40,6 ml). Реакцията беше охладена до -10°C и беше прибавен KNO₃ на аликвоти от 3,89 g на всеки 6 min до достигане на общо 10 аликвоти. Беше положено старание температурата да се поддържа от -5°C до -10°C. След

последното добавяне на KNO_3 реакцията беше разбърквана в продължение на 5 min и след това беше изсипана върху лед (50 g). Черният състав беше разреден с H_2O и екстрахиран с EtOAc. Водният пласт беше обработен бавно с основа NaOH в твърдо състояние, след това екстрахиран с EtOAc (2x). Събраните заедно органични пластове бяха промити с 6N NaOH и след това със смес от 6N NaOH и солен разтвор, подсушени над Na_2SO_4 , филтрирани и концентрирани във вакуум, при което се получи суров 2-трет.-бутил-5-нитро-анилин във вид на тъмночервеникаво-черно масло, което се втвърди след престой при СТ. Суровият материал беше разпрашен с около 130 ml хексани. След отливане на хексаните материалът беше подсушен, при което се получи тъмночервеникаво-черно твърдо тяло.

Получаване XXVIII: 2-трет.-Бутил-5-нитрофенол

В 250-милилитрова облодънна колба към 2-трет.-бутил-5-нитро-анилин (7,15 g) бяха прибавени 20 ml концентрирана H_2SO_4 на 5-милилитрови аликвоти от киселината, като с цел ускоряване на процеса от време на време сместа беше нагривана, докато всичкият анилин се разтвори. При непрекъснато разбъркване беше добавена H_2O (34 ml), след което реакцията беше охладена до 0°C , при което се образува жълто-оранжева суспензия. Разтвор от NaNO_2 (2,792 g) в H_2O (11,2 ml) беше прибавен на капки към суспензията и беше разбърквано в продължение на 5 min. Излишъкът от NaNO_2 беше неутрализиран с уреа, след това мътният разтвор беше прехвърлен в 500-милилитрова облодънна колба с три гърла, към него бяха прибавени 17 ml разтвор от $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ в съотношение 1 : 2 и беше нагривано при кипене с обратен хладник. Докато се поддържаше кипене с обратен хладник бяха добавени две допълнителни 5 ml аликвоти от разтвора $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ в съотношение 1 : 2, една 7 ml аликвота от разтвора $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ в съотношение 1 : 2 и 10 ml от разтвора $\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ в съотношение 1 : 2.

Сместа беше охладена до СТ, при което се образува черен пласт, плуващ над водния пласт. Черният пласт беше разреден с EtOAc (300 ml) и отделен. Органичният пласт беше промит с H₂O, после със солен разтвор, подсушен над Na₂SO₄ и концентриран във вакуум. Суровото масло беше пречистено върху силикагел колона с 8 % EtOAc/Хексани. След подсушаване във вакуум 2-трет.-бутил-5-нитрофенол беше изолиран във вид на кафяво твърдо тяло.

Получаване XXIX: Етил естер на 1-метилпиперидин-4-карбоксилна киселина

Етил естер на пиперидин-4-карбоксилна киселина (78 g) беше разтворен в MeOH (1,2 l) при СТ, след това бяха добавени формалдехид (37 %, 90 ml) и оцетна киселина (42 ml) и беше разбърквано в продължение на 2 h. Сместа беше охладена до 0°C, беше прибавен NaCNBH₃ (70 g) и сместа беше разбърквана в продължение на 20 min при 0°C, а после до следващия ден при СТ. Сместа беше охладена до 0°C, след това изстудена рязко с 6N NaOH. Сместа беше концентрирана във вакуум до воден пласт, който беше екстрахиран с EtOAc (4x), промит със солен разтвор, подсушен над Na₂SO₄ и концентриран във вакуум, при което се получи етил естер на 1-метилпиперидин-4-карбоксилна киселина.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) (1-Метил-пиперидин-4-ил)-метанол. М+Н 130,2. Изчислено 129,1.

Получаване XXX: N- [4-трет.-Бутил-3- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -фенил] -2-хлоро-никотинамид

N- [4-трет.-Бутил-3- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -фенил] -2-хлоро-никотинамид беше получен от 4-трет.-бутил-3- (1-метил-

пиперидин-4-илметокси) -фениламин чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1-Вос-4- {3- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси} -пиперидин.

Получаване XXXI: 1- [2- {2-трет.-Бутил-5-нитро-фенокси) -етил] - пиперидин

Към 2-трет.-бутил-5-нитрофенол (1,01 g) и K_2CO_3 (1,72 g) бяха прибавени ацетон (35 ml) и H_2O (10,5 ml), а след това 1- (2-хлороетил) пиперидин HCl (1,909 g) и TBAI (153 mg). Сместа беше разбърквана при кипене с обратен хладник до следващия ден. Бяха добавени още K_2CO_3 (850 mg) и 1- (2-хлороетил) -пиперидин HCl (950 mg) и сместа беше нагрявана при кипене с обратен хладник в продължение на 6 h. Сместа беше концентрирана във вакуум до воден пласт, който беше обработен с киселина 2N HCl и извлечен с EtOAc. Водният пласт беше обработен с основа с 6N NaOH и промит с CH_2Cl_2 (3x). Събраните заедно органични пластове бяха промити със солен разтвор/1N NaOH и подсушени над Na_2SO_4 . EtOAc пластът беше промит с 2N NaOH/солен разтвор и подсушен над Na_2SO_4 . Суровият материал беше пречистен посредством силикагел колонна хроматография с 15 % EtOAc/Хексани, при което се получи 1- [2- (2-трет.-бутил-5-нитро-фенокси) -етил] -пиперидин във вид на светлооцветено твърдо тяло. $(M+1) = 307,3$.

Получаване XXXII: Етил естер на 1-Вос-Пиперидин-4-карбоксилна киселина

Към разтвор от етил естер на пиперидин-4-карбоксилна киселина (23,5 g) в EtOAc (118 ml) при $0^\circ C$ при постоянно разбъркване беше прибавен на капки Вос₂O в EtOAc (60 ml). Реакцията беше затоплена до СТ и разбърквана до следващия ден. Реакцията беше промита с H_2O , 0,1 HCl, H_2O , $NaHCO_3$ и солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум.

Течността беше изсушена във вакуум, при което се получи етил естер на 1-Вос-пиперидин-4-карбоксилна киселина.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) N-Вос- (2-хлоропиримидин-4-ил) -метиламин.
- b) 1- (2-трет.-Бутил-4-нитрофенил) -4-Вос-пиперазин.
- c) 1-Вос-азетидин-3-карбоксилна киселина.
- d) 1-Вос-4-Хидроксиметил-пиперидин с използване на TEA.

Получаване XXXIII: 1-Вос-4-хидроксиметил-пиперидин

1-Вос-4-Хидроксиметил-пиперидин беше получен от етил естер на 1-Вос-пиперидин-4-карбоксилна киселина чрез процедура, подобна на описаната за получаване на 2-морфолин-4-ил-пропанол.

Получаване XXXIV: 1-Вос-4-Метилсулфонилоксиметил-пиперидин

1-Вос-4-хидроксиметил-пиперидин беше разтворен в безводен CH_2Cl_2 (50 ml) и TEA (4,5 ml) и охладен до 0°C . Беше добавен месил хлорид (840 μl) и сместа беше разбърквана в продължение на 15 min и после при СТ в продължение на 45 min. Сместа беше промита със солен разтвор /1N HCl, после със солен разтвор, подсушена над Na_2SO_4 , концентрирана във вакуум и изсушена под висок вакуум, за да се осигури 1-Вос-4-метилсулфонилоксиметил-пиперидин във вид на жълто-оранжево гъсто масло.

Следните съединения бяха получени чрез процедура, подобна на изобразената по-горе:

- a) 1-Вос -3- метилсулфонилоксиметил-азетидин.

Получаване XXXV: 1-Вос-4- (3-нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин

Към каша от суспензия на 60 % NaH в DMF (30 ml) при СТ беше добавен разтвор от 5-нитро-2-пентафлуороетил-фенол (3,6 g) в 5 ml DMF. Тъмночервената смес беше разбърквана при СТ в продължение на 10 min, след което беше добавен разтвор от 1-Вос-4-метилсулфонилоксиметил- пиперидин (3,1 g) в 5 ml DMF. Реакцията беше разбърквана при 60°C и при 95°C. След 1 h бяха добавени 2,94 g K_2CO_3 и разбъркването продължи при 105°C до следващия ден. След охлаждане до СТ реакцията беше разреждана с хексани и 1N NaOH. Пластовете бяха сепарирани и органичният пласт беше промит с 1N NaOH и със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Пречистването посредством силикагел колонна хроматография с 8 % EtOAc/Хексани даде 1-Вос-4- (3-нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин във вид на светложълто гъсто масло.

Получаване XXXVI: 4- (3-нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин

4- (3-Нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин беше получен от 1-Вос-4-(3-нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 2- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -пиридин.

Получаване XXXVII: 1-метил-4- (3-Нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин

4- (3-Нитро-6-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин (316,5 mg) беше разтворен в 2,7 ml ацетонитрил, след това бяха добавени 37 % формалдехид/ H_2O (360 μ l) и след това $NaBH_3CN$ (90 mg). При добавянето на $NaCNBH_3$ реакцията беше слабо екзотермична.

Реакцията беше разбърквана при СТ и рН беше поддържано на стойност ~ 7 чрез добавяне на капки ледена оцетна киселина. След около 1 h сместа беше концентрирана във вакуум, третирана с 8 ml 2N KOH и двукратно екстрахирана с 10 ml Et₂O, Органичните слоеве бяха промити с 0,5 N KOH и след това комбинираните органични пластове бяха двукратно екстрахирани с 1N HCl. Водният пласт беше обработен с основа KOH в твърдо състояние и двукратно екстрахиран с Et₂O. Този органичен пласт беше след това промит със солен разтвор/1N NaOH, подсушен над Na₂SO₄, филтриран, концентриран във вакуум и подсушен във висок вакуум, за да се получи чисто съединение.

Получаване XXXVIII: 1-Изопропил-4- (5-нитро-2- пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин

4- (5-нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил) -пиперидин (646 mg) беше разтворен в 1,2-дихлороетан (6,4 ml), след това бяха добавени ацетон (136 μ l), NaBH (OAc)₃ (541 mg) и накрая оцетна киселина (105 μ l). Мътният жълт разтвор беше разбъркван под N₂ при СТ до следващия ден. Бяха добавени допълнително 130 μ l ацетон и разбъркването продължи до началото на следващата седмица при СТ. Реакцията беше охладена рязко с 30 ml N NaOH/H₂O и разбърквана 10 min. Извлечения с Et₂O органичен пласт беше промит със солен разтвор, подсушен над Na₂SO₄, филтриран и концентриран във вакуум. След подсушаване във висок вакуум в продължение на няколко часа се получи 1-изопропил-4- (5-нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил)-пиперидин във вид на жълто-оранжево твърдо тяло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 3,3-Диметил-1- {1-метил-пиперидин-4-ил) -6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол беше получен с използване на 1-метил-пиперидин 4-он. М+Н 290. Изчислено 289,4.
- b) 3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол с използване на 1-Вос-4-формил-пиперидин.

Получаване XXXIX: 3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-илметил) - 6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол

3,3-Диметил-1-пиперидин-4-илметил-6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол беше третиран с прекомерно количество формалдехид и NaBH (OAc)₃ и разбъркван до следващия ден при СТ. Реакцията беше охладена рязко с MeOH и концентрирана във вакуум. Остатъкът беше разделен между EtOAc и 1N NaOH. Органичният пласт беше отстранен, промит със солен разтвор, подсушен (Na₂SO₄), филтриран и концентриран, при което се получи съединението.

Получаване XL: (S) 2- (5-Нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил) - оксиран

5-нитро-2-пентафлуорометилфенол (2,69 g), DMF (25 ml) K₂CO₃ (3,03 g) и (S) оксиранил-метил естер на толуен-4-сярна киселина (2,27 g) бяха събрани заедно и сместа беше разбърквана при 90°C. След около 4 h сместа беше охладена, разрежена с EtOAc, промита с H₂O, 1N NaOH (2x), 1N HCl и след това със солен разтвор. Подсушена над Na₂SO₄, филтрирана и концентрирана във вакуум. Суровият материал беше пречистен на силикагел колона с 5 % EtOAc/хексан и подсушен във висок вакуум, при което се получи (S) -2- (5-нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил) -оксиран.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

а) (R) -2- (5-Нитро-2-пентафлуороетил-феноксиметил) -оксиран.

Получаване XLI: (S) 2-Хлоро-N- [3- (2-хидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид

Към (S) 2-Хлоро-N- [4- (2-оксиранилметокси-) -3-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид (1,11 g) в запушена епруветка беше прибавен пиридин (285 μ l). След запушване на епруветката беше разбърквано при 60°C. След 12 h сместа беше концентрирана във вакуум и пречистена в силикагел колона (5 : 95 : 0,5 MeOH : CH₂Cl₂ : NH₄OH - 8 : 92 : 1, MeOH : CH₂Cl₂ : NH₄OH). Концентрирана във вакуум и подсушена във висок вакуум, при което получи чисто съединение.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

а) (R) 1- (5-Нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -3-пиролидин-1-ил-пропан-2-ол.

Получаване XLII: 5-нитро-2-трифлуорометиланизол

140 ml пиридин бяха охладени в голям затваряем съд до -40°C. През него беше продухан трифлуорометил йодид от газов цилиндър, което беше държан във фризер цялата предишна нощ. След като в продължение на 20 min беше добавян на ICF₃, бяха прибавени 2-йодо-5-нитроанизол (24,63 g) и меден прах (67,25 g). Съдът беше затворен херметически и съдържанието разбърквано енергично в продължение на 22 h при 140°C. След охлаждане до -50°C реакционният съд беше отворен внимателно и изсипан върху лед и Et₂O. Реакцията беше многократно промита с Et₂O и H₂O. Сместа лед-Et₂O беше оставена да се затопли до СТ. Пластовете бяха сепарирани, органичният пласт беше промит с 1N HCl (3x), след това със солен разтвор, подсушен над Na₂SO₄, филтриран и концентриран във вакуум. Материалът беше

прекаран през силикагел пробка (4,5 : 1, Хексани : CH_2Cl_2), за да се осигури 5-нитро-2-трифлуорометиланизол.

Получаване XLIII: 1- [2- (5-нитро-2-трифлуорометилфенокси) етил] пиролидин

1- [2- (5- Нитро-2-трифлуорометилфенокси) етил] -пиролидин беше получен от 5-нитро-3-трифлуорометил-фенол и 1- (2-хлороетил) пиролидин чрез процедура, подобна на тази, която беше описана за получаването на 1- [2- (2-трет.-бутил-5-нитро-фенокси) -етил] - пиперидин.

Получаване XLIV: 1- [2- (5-Нитро-2-пентафлуоретил-фенокси) -етил]- пиперидин

1- [2- (5-Нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -етил] -пиперидин беше получен от 5-нитро-2-пентафлуороетилфенол и 1- (2-хлороетил) пиперидин чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1- [2- (2-трет.-бутил-5-нитро-фенокси) -етил] -пиперидин.

Получаване XLV: 3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4- пентафлуороетил-фениламин

3- (2-Пиролидин-1-ил-метокси) -4-трифлуорометил-фениламин беше получен от 1- [2- (5-нитро-2-трифлуорометилфенокси) метил] - пиролидин чрез процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1-Вос-4- (3-амино-5-трифлуорометил-фенокси) -пиперидин.

Получаване XLVI: 2-Хлоро-N- [3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -4- трифлуорометил-фенил] -никотинамид

2-Хлоро -N- [3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -4-трифлуорометил-фенил] -никотинамид беше получен от 3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -4- трифлуорометил-фениламин и 2-хлоропиперидин-3-карбонил хлорид чрез

процедура, подобна на тази, описана за получаването на 1-Вос-4- {3- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -5-трифлуорометил-фенокси) - пиперидин.

Получаване XLVII: (R) 2- (5-нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -1-пиридин-1-илметил-етил естер на оцетна киселина

1- (5-нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -3-пиридин-1-ил-пропан-2-ол (3,5 g) беше разтворен в CH_2Cl_2 (15 ml), беше добавен ТЕА (2,55 ml) и разтворът беше охладен до 0°C . Беше прибавен на капки ацетил хлорид (781,3 μl), образувайки суспензия. Сместа беше затоплена до СТ и разбърквана в продължение на 1,5 h. Беше добавен допълнително ацетил хлорид (200 μl) и сместа беше разбърквана в продължение на още 1 h. Сместа беше разредена с CH_2Cl_2 и промита с наситен NaHCO_3 . Органичният пласт беше отстранен, промит със солен разтвор и екстрахиран обратно с CH_2Cl_2 . Събраните заедно органични пластове бяха подсушени над Na_2SO_4 , филтрирани и концентрирани във вакуум. Остатъкът беше пречистен в силикагел колона (5 : 94,5 : 0,5; $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{NH}_4\text{OH}$), за да се осигури 2- (5-нитро-2-пентафлуороетил-фенокси) -1-пиридин-1-илметил-етил естер на оцетна киселина във вид на жълто-кафяво масло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) (R) 2- (5-амино-2-пентафлуороетил-фенокси) -1-пиридин-1-ил-метил-етил естер на оцетна киселина.
- b) 1- (2,2-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-бензо [1,4] оксазин-4-ил) -етанон. $M-\text{NO}_2$ 206,4. Изчислено 250,1.

Получаване XLVIII: (R) 2-Хлоро -N- [3- (2-хидрокси-2-пиридин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид

(R) 2- {5- [(2-хлоро-пиридин-3-карбонил) -амино] -3-пентафлуороетил-фенокси} -1-пиридин-1-ил-етил естер на оцетна киселина (408 mg) беше разтворен в MeOH (15 ml) и беше добавен NH_4OH (6 ml) и сместа беше разбърквана при СТ в продължение на 6 h. Реакцията беше концентрирана във вакуум и подсушена във висок вакуум. Остатъкът беше пречистен в силикагел колона (8 : 92 : 0,6 ; MeOH : CH_2Cl_2 : NH_4OH). Пречистените фракции бяха концентрирани във вакуум и отново подсушени, при което се получи (R) -2-хлоро-N- [3- (2-хидрокси-2-пиридин-1-ил-етокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид във вид на бяла пяна.

Получаване XLIX: 2-Диметиламино-1- (3,3-диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил)-етанон

3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол (5 g) беше разтворен в DMF (100 ml) и HOAt (3,89 g) диметиламино-оцетна киселина (5,83 g) и беше добавен EDC (3,89 g). Реакцията беше разбърквана до следващия ден. Сместа беше разреждана с CH_2Cl_2 (1 l) и промита с наситен NaHCO_3 (3x200 ml). Органичният пласт беше промит със солена разтвор, подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Остатъкът беше пречистен посредством флеш хроматография (SiO_2 , EtOAc до 5 % MeOH/EtOAc), при което се получи съединението с горното название.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

а) 1- (3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил) -2- (N-Вос-амино) -етанон.

Получаване L: 1- (6-Амино-3,3-диметил-2,3-дихидро-индол-1-ил) -2- (N-Вос-амино) -етанон

1- (3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил) -2- (N-Вос-амино) -етанон (3,9 g) беше разтворен в EtOH (30 ml) и бяха добавени Fe прах (3,1 g) NH_4Cl (299 mg) и H_2O (5 ml). Реакцията беше разбърквана при 80°C до следващия ден. Реакцията беше филтрирана през Celite® и MeOH беше изпарен. Остатъкът беше разделен между CH_2Cl_2 и наситен NaHCO_3 . Органичният пласт беше отстранен, промит със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Остатъкът беше пречистен чрез флеш хроматография (SiO_2 , 25 % EtOAc/хексан). Пречистените фракции бяха концентрирани във вакуум, при което съединението се получи във вид на бял прах.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- a) 1- (6-Амино-3,3-диметил-2,3-дихидро-индол-1-ил) -2- диметиламино-етанон.
- b) 3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-иламин.
- c) 3- (4-Метил-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороетил-фениламин. $M+N$ 324,2. Изчислено 323.
- d) 3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-иламин. $M+N$ 259,6. Изчислено 259,3.
- e) 3,3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1H-1H-бензо [d] изотиазол-6-иламин.
- f) 1,1,4,4-Тетраметил-1,2,3,4-тетрахидро-нафт-6-иламин.
- g) 3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-иламин.

**Получаване LI: 2-Вос-4,4-диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин**

4,4-Диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин (150 mg) беше разтворен с CH_2Cl_2 (3 ml) DIEA (100 μl) DMAP (208 mg) и Vos_2O (204 mg) и сместа беше разбърквана в продължение на 6 h при СТ. Реакцията беше разреждана с CH_2Cl_2 , промита с наситен NaHCO_3 и подсушена над MgSO_4 , филтрирана и концентрирана, при което се получи съединението, което беше използвано без по-нататъшно пречистване.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура, замествайки As_2O :

- а) 1- (4,4-Диметил-7-нитро-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил) -етанон.
M+N 249,3.

Получаване LII: 2-Бромо-N- (4-метокси-бензил) -5-нитро- бензамид

РМВ-амин (5,35 ml) в CH_2Cl_2 (130 ml) беше прибавен бавно към 2-бромо-5-нитро-бензоил хлорид (10,55 g) и NaHCO_3 (9,6 g) и сместа беше разбърквана при СТ в продължение на 1 h. Сместа беше разреждана с CH_2Cl_2 (1 l), филтрирана, промита с разреждана HCl, подсушена, отново филтрирана, концентрирана и подсушена във вакуум, при което съединението се получи във вид на бяло твърдо тяло. M+N 367.
Изчислено 366.

**Получаване LIII: 2-Бромо-N- (4-метокси-бензил) -N- (2-метил-алил) -
5-нитро-бензамид**

Към суспензия от NaH (1,22 g) в DMF (130 ml) беше прибавен 2-бромо-N- (4-метокси-бензил) -5-нитро-бензамид (6,2 g) в DMF (60 ml) при -78°C . Сместа беше затоплена до 0°C , беше прибавен 3-бромо-2-метил-пропен (4,57 g) и сместа беше разбърквана в продължение на 2 h при 0°C . Реакцията беше изсипана в ледена вода, екстрахирана с

EtOAc (2x400 ml), подсушена над MgSO_4 , филтрирана и концентрирана до DMF разтвор, който беше използван без по-нататъшно пречистване.

Получаване LIV: 2- (4-Метокси-бензил) -4,4-диметил-7-нитро-3,4-дихидро-2Н-изохинолин-1-он

2-Бромо-N- (4-метокси-бензил) -N- (2-метил-алил) -5-нитро-бензамид (23,4 mmol) беше разтворен в DMF (150 ml) и бяха добавени Et_4Cl (4,25 g), HCO_2Na (1,75 g) и NaOAc (4,99 g). N_2 беше барбутиран през разтвора в продължение на 10 min, след това беше добавен $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (490 mg) и сместа беше разбърквана до следващия ден при 70°C . Сместа беше екстрахирана с EtOAc, промита с наситен NH_4Cl , подсушена над MgSO_4 , филтрирана и концентрирана, докато съединението преципитира във вид на бяло твърдо тяло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) 3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-бензофурон беше получен от 1-бромо-2- (2-метил-алилокси) -4-нитро-бензен.
- б) 3,9,9-Триметил-6-нитро-4,9-дихидро-3Н-3-аза-флуорен беше получен от 4- [1- (2-бромо-4-нитро-фенил) -1-метил-етил] -1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин.

Получаване LV: 4,4-Диметил-7-нитро-3,4-дихидро-2Н-изохинолин-1-он

2- (4-Метокси-бензил) -4,4-диметил-7-нитро-3,4-дихидро-2Н-изохинолин-1-он (2,0 g) беше разтворен в CH_3CN (100 ml) и H_2O (50 ml) и охладен до 0°C . Беше добавен CAN (9,64 g) и реакцията беше разбърквана при 0°C в продължение на 30 min, после затоплена до СТ и разбърквана в продължение на 6 h. Сместа беше екстрахирана с CH_2Cl_2 (2x300 ml), промита с наситен NH_4Cl , подсушена над MgSO_4 ,

филтрирана и концентрирана. Суровият материал беше рекристализиран в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1 : 1), при което се получи 4,4-диметил-7-нитро-3,4-дихидро-2H-изохинолин-1-он във вид на бяло твърдо тяло.

Получаване LVI: 4,4-Диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин

4,4-Диметил-7-нитро-3,4-дихидро-2H-изохинолин-1-он (230 mg) беше разтворен в THF (10 ml) и към него беше прибавен $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (400 μl). Реакцията беше разбърквана до следващия ден при СТ. Реакцията беше охладена рязко с MeOH (10 ml) и NaOH (200 mg) и нагрявана до кипене с обратен хладник в продължение на 20 min. Сместа беше екстрахирана с EtOAc, промита с наситен NH_4Cl , екстрахирана с 10 % HCl (20 ml). Киселинният разтвор беше третиран с 5N NaOH (15 ml), екстрахиран с EtOAc (30 ml), подсушен, филтриран и изпарен, при което съединението се получи във вид на жълто твърдо тяло. M+N 207,2. Изчислено 206.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) 4-Вос-2,2-диметил-6-нитро-3,4-дихидро-2H-бензо [1,4] оксазин.

Получаване LVII: 2-Бромометил-4-нитро-1-пентафлуоретил-бензен

2-Метил -4-нитро-1-пентафлуоретил-бензен (2,55 g) беше разтворен в CCl_4 (30 ml) и бяха добавени AIBN (164 mg) и NBS (1,96 g). Реакцията беше нагрявана при кипене с обратен хладник и разбърквана в продължение на 24 h. Сместа беше разредена с CH_2Cl_2 , промита с наситен NaHCO_3 , подсушена над MgSO_4 и концентрирана, при което съединението се получи във вид на масло, което беше използвано без по-нататъшно пречистване.

Получаване LVIII: 1-Метил-4- (5-нитро-2-пентафлуороетил-бензил) - пиперазин

2-Бромометил-4-нитро-1-пентафлуороетил-бензен (2,6 g) беше прибавен към N-метилпиперазин (5 ml) и разбъркван при СТ в продължение на 3 h. Сместа беше филтрирана и филтратът беше третиран с 1-хлоробутан, екстрахирана с 2N HCl (100 ml). Киселинният разтвор беше третиран с 5N NaOH (6 ml), след това екстрахиран с EtOAc. Органичният пласт беше отстранен, подсушен над $MgSO_4$ и концентриран, при което съединението се получи във вид на масло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) 4- (5-Нитро-2-пентафлуороетил-бензил) -морфолин.

Получаване LIX: 1-Вос-4- (5-нитро-2-пентафлуороетил-бензил) - пиперазин

2-Бромометил-4-нитро-1-пентафлуороетил-бензен (2,5 g) беше разтворен в CH_2Cl_2 и прибавен към N-Вос-пиперазин (2,5 g) и $NaHCO_3$ (1 g) и беше разбърквано при СТ до следващия ден. Сместа беше разреждана с CH_2Cl_2 (100 ml), промита с наситен NH_4Cl , подсушена над $MgSO_4$, филтрирана и концентрирана. Остатъкът беше пречистен чрез хроматография върху силикагел (хексан, CH_2Cl_2 : хексан 2 :8), при което съединението се получи във вид на жълто твърдо тяло.

Получаване LX: (4-Вос-пиперазин-1-ил) - (3-нитро-5-трифлуороетил-фенил) -метанон

Смес от 3-нитро-5-трифлуорометил-бензоена киселина (4,13 g), 4-Вос-пиперазин (2,97 g), EDC (3,88 g), HOBt (2,74 g), DIEA (3,33 ml) в CH_2Cl_2 (120 ml) беше разбърквана при СТ в продължение на 3 h. Сместа беше разреждана с CH_2Cl_2 (100 ml), промита с наситен NH_4Cl , подсушена

над MgSO_4 , филтрирана и концентрирана. Остатъкът беше пречистен посредством силикагел хроматография (хексан, CH_2Cl_2 : хексан, 1 : 2), при което съединението се получи във вид на бяло твърдо тяло.

Получаване LXI: 1-Вос-4- (3-нитро-5-трифлуорометил-бензил) - пиперазин

(4-Вос-пиперазин-1-ил) - (3-нитро-5-трифлуорометил-фенил) - метанон (403 mg) беше разтворен в THF (6 ml), беше прибавен $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (300 μl) и реакцията беше разбърквана в продължение на 3 h при 60°C и 2 h при СТ. Реакцията беше охладена рязко с MeOH (5 ml) и NaOH (100 mg) и разбърквана при СТ в продължение на 1 h. Сместа беше концентрирана и разтворена в CH_2Cl_2 , промита с наситен $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NaHCO}_3$, подсушена (MgSO_4), филтрирана и изпарена, при което съединението се получи във вид на масло. M+N 390,3.

Получаване LXII: 2-Етил-4-аминометил пиридин

Към разтвор от 2-етил-4-тиопиридиламид (10 g) в MeOH (250 ml) беше прибавен Реней 2800 никел (5 g, Aldrich) като еднократна порция. Сместа беше разбърквана при СТ в продължение на 2 дни, след това при 60°C в продължение на 16 h. Сместа беше филтрирана и концентрирана, при което беше получено желаното съединение.

Получаване LXIII: N-Вос- [2- (4-морфолин-4-ил-бутил) -пиримидин-4-илметил] -амин

N- Вос- (2-хлоропиримидин) -метиламин (663 mg) и 4- (аминопропил) морфолин (766 mg) бяха разтворени в MeOH и концентрирани във вакуум. Остатъкът беше нагряван при 100°C в продължение на 15 min, образувайки твърдо тяло, което беше разтворено в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, след това отново концентрирано и нагрявано още 15 min. След това беше концентрирано във вакуум и

подсушено във висок вакуум. Беше разпрашено с малко количество IrOH и оставено да улегне до следващата седмица. Накрая беше филтрирано и изплакнато с малко количество IrOH , при което съединението се получи във вид на бяло твърдо тяло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) (4-Вос-аминометил-пиримидин-2-ил) - [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етил] -амин. $M+N$ 336,5. Изчислено 335,45.

Получаване LXIV: 2 - флуороникотинова киселина

В подсушена на пламък облодънна колба с три гърла, снабдена с капкова фуния и термометър, под N_2 , беше прибавен THF (250 ml) посредством канюла. Беше прибавен LDA (2M в циклохексан, 54 ml) посредством канюла, като колбата беше охладена до -78°C . При -78°C 2-флуоропиридин (8,87 ml) беше прибавен на капки за 10 min.

Реакцията беше разбърквана в продължение на 3 h. Кондензатът беше издухан (с N_2) под формата на няколко кубчета твърд CO_2 и те бяха прибавени към сместа. След като разтворът стана жълт на цвят, сместа беше затоплена до СТ и беше разбърквана до следващия ден.

Реакцията беше охладена до 0°C и рН беше доведено до стойност $\sim 2,5$ с 5N HCl. Сместа беше концентрирана във вакуум и екстрахирана с EtOAc, EtOAc слой беше промит със солен разтвор, подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран до пълно изсушаване. Полученото твърдо тяло беше разбъркано на каша в EtOAc (100 ml), филтрирано, промито със студен EtOAc и подсушавано при 50°C в продължение на 1 h, при което се получи 2-флуороникотинова киселина. $M+N$ 142,1. Изчислено 141,0.

Получаване LXV: 4-циано-2-метилоксипиридин

Под струя от N_2 и при непрекъснато охлаждане Na метал (2,7 g) беше прибавен към MeOH (36 ml), като процесът показва значителна екзотермичност. След като Na се разтвори, разтвор от 2-хлоро-4-цианопиридин (15 g) в диоксан : MeOH (1 : 1, 110 ml) беше прибавян през капкова фуния в течение на период от 10 min. Реакцията беше нагрявана за поддържане на кипене с обратен хладник в продължение на 3,5 h, след това охладена на $-10^{\circ}C$ до следващия ден. Твърдите частици бяха отфилтрирани и твърдата фаза беше промита с MeOH. Филтратът беше концентриран до ~60 ml и беше добавена H_2O (60 ml) за повторно разтваряне на преципитата. При по-нататъшното концентриране се образува преципитат, който беше промит с H_2O . При по-нататъшното концентриране се получи още твърди частици. Твърдите частици бяха събрани и сушени във вакуум до следващия ден при $35^{\circ}C$, при което се получи 4-циано-2-метоксипиридин, който беше използван както е.

Получаване LXVI: (2-метоксипиридин-4-ил) метиламин

4-Циано-2-метоксипиридин (1,7 g) беше разтворен в MeOH (50 ml) и беше прибавена концентрирана HCl (4,96 ml). Бяха прибавени Pd/C (10 %) и H_2 и оставени да престоят до следващия ден. Твърдите частици бяха филтрирани през Celite® и филтърната утайка беше промита с MeOH (~250 ml). При концентриране във вакуум беше получено масло, което беше разтворено в MeOH (~20 ml). Беше прибавен Et_2O (200 ml) и разбъркван в продължение на 1 h. Полученият преципитат беше филтриран и промит с Et_2O , при което се получи (2-метоксипиридин-4-ил) метиламин (хидрохлоридна сол) във вид на белезникаво твърдо тяло.

Получаване LXVII: Метил естер на 2- (4-Амино-фенил) -2-метил-пропионова киселина

Метил естер на 2-Метил-2- (4-нитро-фенил) -пропионова киселина (2,1 g) беше разтворен в THF (70 ml) и бяха добавени оцетна киселина (5 ml) и Zn (10 g). Сместа беше разбърквана в продължение на 1 h и филтриран през Celite®. Филтратът беше изплакнат с EtOAc и органиката бяха изпарена до получаване на утайка, която беше пречистена посредством силикагел хроматография (40 % EtOAc/хексани), при което желаното съединение се получи във вид на жълто масло. M+N 194.

Получаване LXVIII: 1- (2-трет.-Бутил-фенил) -4-метил-пиперазин

2-трет.-Бутил-фениламин и bis- (2-хлоро-етил) -метиламин бяха смесени заедно с K_2CO_3 (25 g), NaI (10 g) и диглем (250 ml) и нагривани при 170°C в продължение на 8 h. След охлаждане и филтриране на твърдите частици разтворителят беше изпарен. Последваха разреждане с EtOAc, промиване с $NaHCO_3$ разтвор, екстрахиране още два пъти с EtOAc, промиване със солен разтвор, подсушаване над Na_2SO_4 и изпаряване, при което съединението се получи във вид на тъмно твърдо тяло.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) 1-Бромо-2- (2-метил-алилокси) -4-нитро-бензен беше получен от металил бромид.

Получаване LXIX: 3- (1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-ил) -5-трифлуорометил-фениламин

3- (5,5-Диметил- [1,3,2] диоксаборинан-2-ил) -5-трифлуорометил-фениламин (8,8 g, 0,032 mol) беше прибавен към 1-метил-1,1,3,6-

тетрахидро-пиридин-4-ил естер на трифлуоро-метансулфонова киселина (7,91 g, 0,032 mol) и 2N Na₂CO₃ воден разтвор (25 ml) беше барбутиран през N₂ в продължение на 5 min. Беше прибавен Pd (PPh₃)₄ (3,7 g, 3,2 mmol) и реакцията беше нагрявана до 80°C в продължение на 16 h. Реакцията беше охладена до СТ и разреждана с Et₂O (100 ml). Сместа беше филтрирана през Celite® и филтратът беше промит с воден разтвор на NaHCO₃ (25 ml) и после със солен разтвор (25 ml). Органичната фаза беше подсушена над Na₂SO₄ и концентрирана във вакуум. Желаният продукт беше изолиран чрез прекарване през силикагел колонна хроматография (EtOAc, след това (2M NH₃) в MeOH/EtOAc), при което се получи жълто масло.

Получаване LXX: 3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-бензо [д] изотиазол 1,1-диоксид

3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензо [д] изотиазол 1,1-диоксид беше прибавен към KNO₃ в H₂SO₄, охладен до 0°C и разбъркван в продължение на 15 min. Реакцията беше затоплена до СТ и разбърквана до следващия ден. Сместа беше излята в лед и екстрахирана с EtOAc (3x), промита с H₂O и солен разтвор, подсушена и изпарена, при което се получи продуктът, който беше използван без понататъшно пречистване.

Следните съединения бяха получени по начин, подобен на гореописаната процедура:

- а) 1,4,4-Тетраметил-6-нитро-1,2,3,4-тетрахидро-нафтаден.

Получаване LXXI: 3- (1-Метил-1,2,3,4-тетрахидро-пиридин-4-ил) -5-трифлуорометил-фениламин

3- (5,5-Диметил- [1,3,2] диоксаборинан-2-ил) -5-трифлуорометил-фениламин (1,2 g) беше прибавен към 1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-

пиридин-4-ил естер на трифлуоро-метансулфонова киселина (1,0 g), LiCl (500 mg, Aldrich), PPh_3 (300 mg, Aldrich) и 2M воден разтвор на Na_2CO_3 (6 ml) и беше барбутиран с N_2 в продължение на 5 min. Беше прибавен $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg, Aldrich) и реакцията беше нагрявана до 80°C в продължение на 16 h. Реакцията беше охладена до СТ и разреждана с Et_2O (100 ml). Сместа беше филтрирана през Celite® и филтратът беше промит с воден разтвор от NaHCO_3 (25 ml) и после със солен разтвор (25 ml). Органичната фаза беше подсушена над Na_2SO_4 и концентрирана във вакуум. Желаното съединение беше изолирано чрез силикагел колонна хроматография (EtOAc 10 % (2M NH_3) в MeOH/EtOAc), при което се получи жълто масло. $\text{M}+\text{H}$ 257,2. Изчислено 256,1.

Получаване LXXII: 1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4d-ил естер на трифлуорометилсулфонова киселина

В облодънна колба с три гърла, снабдена с термометър и допълнителна фуния, бяха поставени безводен THF (200 ml) и 2M LDA (82,8 ml). Разтворът беше охладен до -78°C и към него беше прибавен на капки разтвор от 1-метил-пиперидин-4-он (20 ml) в безводен THF (70 ml). Реакцията беше затоплена до -10°C в продължение 30 min и отново охладена до -78°C . Tf_2NPh (54,32 g) в 200 ml безводен THF беше прибавен през допълнителната фуния за 30 min и за изплакване на фунията беше добавен безводен THF (30 ml). Реакцията беше затоплена до СТ и реакционният разтвор беше концентриран във вакуум. Утайката беше разтворена в Et_2O , пречистена посредством неутрална Al_2O_3 колонна хроматография (Et_2O като елутант). Продуктът беше добит във вид на оранжево масло (20 g).

Получаване LXXIII: 3- (5,5-Диметил- [1,3,2] диоксаборинан-2-ил) -5-трифлуорометил-фениламин

N₂ беше барбутиран през разтвор от 3-бромо-5-трифлуорометил-фениламин (2,38 g), 5,5,5',5'-тетраметил- [2,2'] би [[1,3,2] диоксаборинанил] (2,24 g, Frontier Scientific) и KOAc (2,92 g), dppf (165 mg, Aldrich) в безводен диоксан (50 ml) в продължение на 2 min. Беше добавен PdCl₂ (dppf) (243 mg, Aldrich) и реакцията беше нагрявана до 80°C в продължение на 4 h. След охлаждане до СТ сместа беше разреждана с 50 ml Et₂O, филтрирана през Celite® и филтратът беше концентриран във вакуум. Утайката беше разтворена в Et₂O (100 ml), промита с наситен воден разтвор на NaHCO₃ (50 ml) и накрая със солен разтвор (50 ml). Органичната фаза беше подсушена над Na₂SO₄ и концентрирана във вакуум. Утайката беше разтворена в 3 : 2, Et₂O/Хексан (100 ml), филтрирана през Celite® и филтратът беше концентриран във вакуум, при което се получи тъмнокафяво полутвърдо тяло.

Получаване LXXIV: 1-Вос-3-Хидрометил-азетидин

Разтвор от 1-Вос-азетидин-3-карбоксилна киселина (1,6 g) и Et₃N (2 ml) в безводен THF (60 ml) беше охладен до 0°C. Бавно, посредством спринцовка, беше прибавен изопропил хлороформиат (1,3 g), при което почти мигновено се образува бял преципитат. Реакцията беше разбърквана в продължение на 1 h при 0°C и преципитатът беше отфилтриран. Филтратът беше отново охладен до 0°C и посредством пипета беше прибавен воден разтвор от NaBH₄ (900 mg, 5 ml) и разбъркван в продължение на 1 h. Реакцията беше охладена рязко с разтвор от NaHCO₃ (50 ml) и продуктът беше екстрахиран с EtOAc (200 ml). Органичната фаза беше промита със солен разтвор (50 ml), подсушена над Na₂SO₄ и концентрирана във вакуум. Утайката беше разтворена в EtOAc и прекарана през къса силикагел подложка. След

концентриране на филтрата във вакуум съединението се получи във вид на светложълто масло.

Получаване LXXV: 1-Вос-3- (3-нитро-5-трифлуорометил-феноксиметил) -азетидин

Смес от 1-Вос-3-метилсулфонилоксиметил-азетидин (1,47 g), 3-нитро-5-трифлуорометил-фенол (1,15 g) и K_2CO_3 (1,15 g) в DMF (20 ml) при 80°C беше разбърквана до следващия ден. Реакцията беше охладена до СТ и разреждана с 25 ml наситен $NaHCO_3$ и 50 ml EtOAc. Органичната фаза беше отделена и промита със солен разтвор (25 ml), подсушен над Na_2SO_4 и концентрирана във вакуум. Суровото съединение беше пречистено посредством колонна хроматография (50 % EtOAc/хексан).

Получаване LXXVI: 2,2-Диметил-6-нитро-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин

2,2-Диметил-6-нитро-4Н-бензо [1,4] оксазин-3-он беше прибавен към BH_3 -THF състав (Aldrich) в THF при охлаждане с лед. Сместа беше нагрявана при кипене с обратен хладник в продължение на 2 h, след това внимателно разреждана с 12 ml MeOH и нагрявана при кипене с обратен хладник в продължение на още 1 h. Беше добавена концентрирана HCl (12 ml) и нагрявана до кипене с обратен хладник в продължение на 1 h. Сместа беше концентрирана и полученото твърдо тяло беше суспензирано в разреден воден разтвор от NaOH (1 M) и екстрахирано с EtOAc (100 ml x 4). Органичните слоеве бяха промити с H_2O и подсушени над $MgSO_4$. След изпаряването на разтворителя се получи жълто твърдо тяло.

Получаване LXXVII: 2, 2, 4-Триметил-6-нитро-4Н-бензо [1,4] оксазин-3-он

2,2-Диметил-6-нитро-4Н-бензо [1, 4] оксазин-3-он (1,1 g) беше размесен с MeI (850 mg, Aldrich), K_2CO_3 (1,38 g, Aldrich) и DMF (30 ml, Aldrich) при 40°C в продължение на 48 h. DMF беше отстранен във вакуум и утайката беше разреждана с EtOAc (80 ml). Органичната фаза беше промита с H_2O (50 ml), воден разтвор от Na_2SO_4 (50 ml) и солени разтвори (50 ml). Полученият разтвор беше подсушен ($MgSO_4$) и концентриран, при което се получи съединението, което беше използвано както е.

Получаване LXXVIII: 2-Бромо-N- (2-хидрокси-5-нитро-фенил) - 2-метил-пропионамид

2-Амино-4-нитро-фенол (3,08 g, Aldrich) беше разбъркан с THF (30 ml, Aldrich) в ледена баня. Бавно, посредством спринцовка, бяха добавени 2-Бромо-2-метил- пропионил бромид (2,47 ml, Aldrich) и Et_3N (2,0 g, Aldrich). Сместа беше разбърквана в продължение на 45 min, след това излята в лед. Водната фаза беше извлечена чрез EtOAc (50 ml x 4). Органичният пласт беше подсушен и концентриран. Желаният продукт беше кристализиран от EtOAc. (*Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44(1) 103-114).

Получаване LXXIX: 2,2-Диметил-6-нитро-4Н-бензо [1,4] оксазин-3-он

2-Бромо-N- (2-хидрокси-5-нитро-фенил) -2-метил-пропионамид беше смесен с K_2CO_3 в 20 ml DMF и разбъркван до следващия ден при 50°C. Реакционната смес беше излята в ледена вода. Преципитатът беше събран чрез филтриране и промит с H_2O . Суровото съединение беше рекристализирано от EtOH.

Получаване LXXX: 4- [1- (2-Бромо-4-нитро-фенил) -1-метил- етил] -1-метил-пиридинов йодид

1-Метил-4- [1-метил-1- (4-нитро-фенил) -етил] -пиридиinium (8 g) беше разтворен в ледена HOAc (10 ml), след това разреден с H_2SO_4 (50 ml), след това беше прибавен NBS (3,8 g). След 1 h беше прибавен допълнителен NBS (1,2 g), 30 min по-късно още 0,5 g NBS, след това 15 min по-късно нови 200 mg NBS. След 1 h сместа беше неутрализирана с NH_4OH (концентриран) при изстудяване в ледена баня. Неутрализираната смес беше след това концентрирана и използвана както е.

Получаване LXXXI: 4- [1- (2-Бромо-4-нитро-фенил) -1-метил-етил] -1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин

4- [1- (2-Бромо-4-нитро-фенил) -1-метил-етил] -1-метил-пиридинов йодид беше смесен с MeOH (400 ml) и CH_2Cl_2 (200 ml), после третиран с $NaBH_4$ (2,5 g) на порции. След разбъркване при СТ в продължение на 2 h сместа беше екстрахирана с CH_2Cl_2 (300 ml x 3). CH_2Cl_2 пластьт беше промит със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 и концентриран във вакуум, при което се получи желаният продукт.

Получаване LXXXII: 1-Метил-4- [1-метил-1- (4-нитро-фенил) -етил] -пиридинов йодид

4- (4-нитробензил) пиридин (64 g, 300 mmol) и Bu_4NI (6 g, 16,2 mmol) бяха разтворени в CH_2Cl_2 (500 ml) и разтворът беше суспензиран с NaOH (воден, 5N, 450 ml). При енергично разбъркване беше добавен MeI (213 g, 1500 mmol). Резултантният разтвор беше поставен в N_2 атмосфера и разбъркван енергично при СТ в продължение на 60 h до изчезването на синия цвят. (MS; $M^+ = 257$). Реакционната смес беше използвана в следващата стъпка без никакво по-нататъшно пречистване.

Получаване LXXXIII: 1-Метил-4- (4-нитробензил) -1,2,3,6-тетрахидро - пиридин

1-Метил -4- [1-метил-1- (4-нитро-фенил) -етил] -пиридиниум беше третиран с DEA (100 ml) в MeOH (300 ml) в продължение на 2 h. На малки порции беше добавен NaBH_4 (19 g, 500 mmol). Резултантната смес беше разбърквана в продължение на 30 min при СТ, после разделена между $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (500 ml/500 ml). Долният пласт (органичният) беше събран, а горният пласт беше промит с CH_2Cl_2 (300 ml x 3), Комбинираният органичен пласт беше промит със солен разтвор, после концентриран във вакуум. Утайката беше пречистена посредством кварцова промивна колона (7 % TEA в EtOAc). Желаните фракции бяха събрани заедно и концентрирани във вакуум, при което желаното съединение се получи във вид на тъмносиво твърдо тяло. (MS : $M+1 = 261$).

Получаване LXXXIV: 1-Вос-4-формилпиперидин

4А зеолит беше нагрят до 100°C и беше приложен вакуум. След охлаждане до СТ беше продухан с N_2 . Бяха добавени CH_2Cl_2 (420 ml) и CH_3CN (40 ml), NMO (40 g) и 1-Вос-4-хидроксиметилпиперидин (50 g) и сместа беше разбърквана в продължение на 5 min, после охладена до 15°C . Беше прибавен TPAР (4,1 g), при което беше наблюдаван екзотермичен процес. Чрез външно охлаждане беше поддържана стайна температура на реакцията. Реакцията беше разбърквана при СТ в продължение на 3 h, филтрирана, концентрирана, разреждана с 50 % EtOAc/хексани и пречистена през силикагел пробка (50 % EtOAc/хексани). Отмитите фракции бяха концентрирани, при което се получи жълто масло.

Получаване LXXXV: 2-Хлоро-4-цианопиридин

2-Хлоро-4-цианопиридин беше получен подобно на метода, описан от Daves et al., J. Het. Chem., 1, 130-32 (1964).

Получаване LXXXVI: 4- (2-трет.-Бутил-5-нитро-фенил) -бут-3-ен-1-ол

Смес от 1- (трет.-бутил) -2-бромо-4-нитробензен (3,652 g), TEA (5,92 ml), 3-бутен-1-ол (5,48 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (327 mg) и толуен (40 ml) беше дегазирани с азот и нагривани в херметически затворен съд в продължение на 16 h при 120°C. На следващия ден реакционната смес беше охладена до СТ, филтрирана и концентрирана във вакуум. Суровото вещество беше отмито върху силикагел колона с 15 % до 22 % EtOAc/хексани с градиентна система, при което се получи жълто-кафяво масло.

Получаване LXXXVII: 4- (2-трет.-Бутил-5-нитро-фенил) -бут-3-енал

4-(2-трет.-Бутил-5-нитро-фенил) -бут-3-ен-1-ол (1,024 g) беше разтворен в 10 ml CH_2Cl_2 и прибавен на капки в течение на 5 min към смес от оксалил хлорид (0,645 ml), DMSO (0,583 ml) и 10 ml CH_2Cl_2 с температура -78°C. Реакцията беше разбърквана при -78°C в продължение на 1 h, после третирана с разтвор от TEA (1,52 ml) в 7 ml CH_2Cl_2 и разбърквана при -78°C в продължение на допълнителни 25 min, после затоплена до -30°C в продължение на 35 min. Реакцията беше третирана с 50 ml наситен воден разтвор на NH_4Cl , разреждана с H_2O и екстрахирана с EtOAc. Органичният пласт беше промит със солени разтвори, подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум, при което се получи жълто масло.

Получаване LXXXVIII: 1- [4- (3-трет.-Бутил-5-нитро-фенил) -бут-3-енил] -пиролидин

4- (2-трет.-Бутил-5-нитро-фенил) -бут -3-енал (895 mg) беше разтворен в 40 ml THF и към разтвора беше добавен пиролидин (0,317 ml). Към тъмно оранжевия разтвор беше добавен $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,151 g) и ледена AcOH (0,207 ml). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден, после третирана с наситен воден разтвор на NaHCO_3 и разреждана с Et_2O и малко 1N NaOH . Пластовете бяха разделени и органичният пласт беше екстрахиран с воден разтвор на 2N HCl . Киселинният воден пласт беше обработен с основа до $\text{pH} > 12$ с 6N NaOH , екстрахиран с Et_2O , промит със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 , филтриран и концентриран във вакуум, при което се получи 1- [4- (2-трет.-бутил-5-нитро-фенил) -бут-3-енил] -пиролидин във вид на оранжево-кафяво масло.

Получаване LXXXIX: N- Вос- (2-хлоропиримидин-4-ил) -метиламин

Към 2-хлоропиримидин-4-карбонитрил [3,5 g, получен чрез процедурата на Daves et. al. (*J. Het. Chem.* **1964**, 1, 130-132)] в EtOH (250 ml) под N_2 беше добавен Woc_2O (7,3 g). После сместа беше поставена за кратко във висок вакуум и обилно облята със силна струя с N_2 . Беше добавен 10 % Pd/C (219 mg). При непрекъснато разбъркване в продължение на 4,2 h при СТ през сместа беше барбутиран H_2 (като беше използван балон под налягане с иглен изпускателен отвор). След филтриране през Celite®, допълнително добавяне на 1,0 g Woc_2O и концентриране утайката беше пречистена посредством хроматография върху силикагел (5 : 1 $\rightarrow$ 4 : 1, хексани/ EtOAc), при което се получи N- Вос- (2-хлоропиримидин-4-ил) -метиламин.

**Получаване ХС: 1-Вос-азетидин-3-илметил етер на метансярна
киселина**

Към разтвор от (1-Вос-азетидин-3-ил) -метанол (1,06 g, 5,7 mmol), TEA (1,18 ml, 8,52 mmol) в CH_2Cl_2 при 0°C през спринцовка беше прибавен MeSO_2Cl (0,53 ml, 6,82 mmol). Реакцията беше затоплена до СТ за 2 h и разбъркването продължи при СТ в продължение на 2 h. Полученото бяло твърдо вещество беше отстранено чрез филтриране и филтратът беше промит с 25 ml H_2O . Органичната фаза беше подсушена над Na_2SO_4 и концентрирана във вакуум, при което се получи жълто масло.

**Получаване ХСI: 3,9,9-Триметил-6-нитро-4,9-дихидро-3H-3-аза-
флуорен**

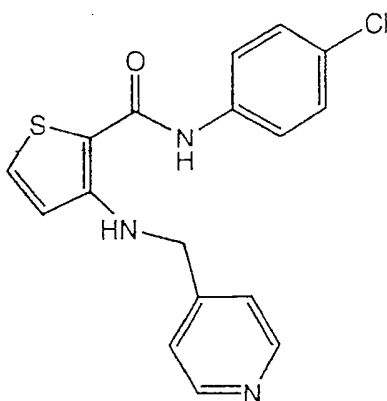
4- [1- (2-Бромо-4-нитро-фенил) -1-метил-етил] -1-метил- 1,2,3,6-тетрахидро-пиридин (9 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (900 mg) и DIEA (15 ml) бяха разтворени в DMF (300 ml) и нагрявани до 80°C до следващия ден. Разтворителите бяха отстранени вакуумно. Утайката беше разделена между $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$ (наситен, воден). CH_2Cl_2 пластът беше промит със солен разтвор, изсушен над Na_2SO_4 и концентриран във вакуум. Утайката беше пречистена чрез флеш хроматография върху силикагел, при което се получи желаното съединение (MS : $\text{M}+\text{H} = 257$).

**Получаване LCII: 3,9,9-Триметил-2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-1H-3-аза-
флуорен-6-иламин (156)**

3,9,9-Триметил-6-нитро-4,9-дихидро-3H-3-аза-флуорен (700 mg) беше разтворен в EtOH (20 ml) с воден разтвор на HCl (1N, 5 ml) и суспензиран с Pd/C (10 %, 100 mg). Гърлото на колбата беше затворено с балон, пълен с H_2 . Реакцията приключи за 6 h при СТ. Реакционната смес беше филтрирана през пласт от Celite® с MeOH. Комбинираният

филтрат беше концентриран, за да даде желаното съединение. (MS: $M+H = 231$).

Пример 1



N- (4-Хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (2- тиенил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 3- [(трет.-бутокси) карбониламино] тиофен-2- карбоксилна киселина

Към смес от метил 3-амино-2-тиофенкарбоксилат (8 g, 51 mmol) и Wos_2O (11 g, 50 mmol) в CH_2Cl_2 (400 ml) беше прибавен 4-(диметиламино)пиридин (1 g, 8,1 mmol).

Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден и промита с 1N HCl (100 ml), после с вода и със солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и изпарен при понижено налягане и използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване. Към утайката (2 g, ~7 mmol) в EtOH (50 ml) беше прибавен 1N NaOH (25 ml), реакцията беше разбърквана при СТ в продължение на 1 h и разтворителят беше изпарен при понижено налягане. Беше добавена вода (5 ml) и разтворът беше обработен с киселина HOAc.

Преципитатът беше филтриран и използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване. MS (ES-) : 242 (M-H)⁻.

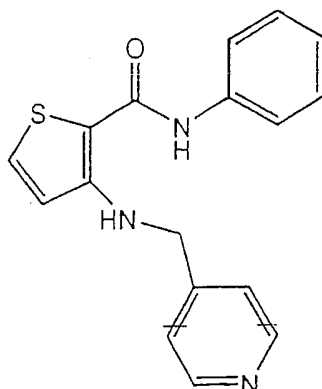
Стъпка В: Получаване на {3- [(трет.-бутокси) карбониламино] (2-тиенил) } -N- (4-хлорофенил) карбоксамид

Към смес от тиенил карбоксилната киселина от Стъпка А (300 mg, 1,23 mmol) и 4-хлороанилин (160 mg, 1,25 mmol) и DIEA (300 µl, 1,6 mmol) беше добавен EDC (300 mg, 1,6 mmol) и HOBT (170 mg, 1,25 mmol) в CH₂Cl₂. Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден. Разтворът беше промит с 1N HCl и наситен разтвор на NaHCO₃, а после с H₂O и солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na₂SO₄, изпарен при понижено налягане и пречистен с подготвителна тънкопластова хроматография, за да даде амид. MS (ES+) : 353 (M+H)⁺ ; (ES-) : 351 (M-H)⁻.

Стъпка С: Получаване на N- (4-хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) amino] (2-тиенил) } карбоксамид

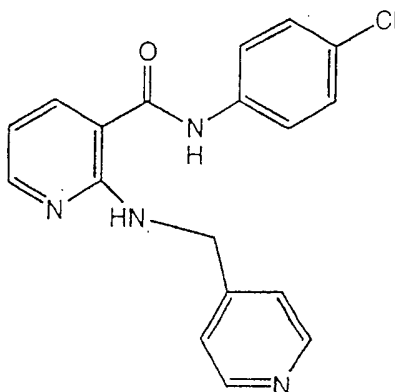
Амидът от Стъпка В беше смесен с 25 % TFA/CH₂Cl₂ и разбъркван при СТ в продължение на 1 h (при наблюдение чрез високоефективна течна хроматография). Разтворителят беше изпарен при понижено налягане и остатъкът беше смесен с 4-пиридин карбоксалдехид (260 mg, 2,5 mmol) и NaCNBH₃ (160 mg, 2,5 mmol) в MeOH (40 ml). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден и изпарена при понижено налягане. Крайният продукт беше пречистен чрез подготвителна високоефективна течна хроматография като сол на TFA. MS (ES+) : 344 (M+H)⁺ ; (ES-) : 342 (M-H)⁻. Изчислено за C₁₇H₁₄ClN₃OS : 343, 84.

Пример 2

**N- Фенил- {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил) } карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 1. Крайният продукт беше пречистен чрез подготвителна високоефективна течна хроматография като сол на TFA сол. MS (ES⁺) : 310 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 308 (M-H)⁻ . Изчислено за C₁₇H₁₅N₃OS : 309,4.

Пример 3

**N- (4-Хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3- пиридил) } карбоксамид**

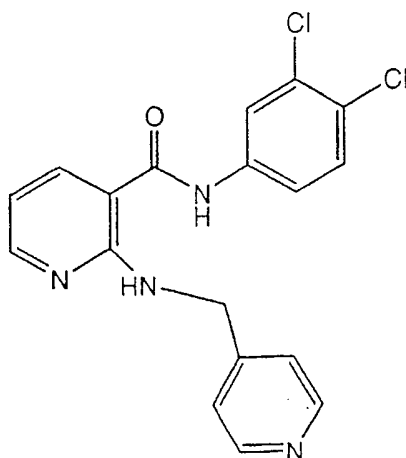
Стъпка А: Получаване на (2-амино (3-пиридил)) -N- (4-хлорофенил) карбоксамид

Към смес от 2-аминоникотинова киселина (5,3 g, 35 mmol) и 4-хлороанилин (4,9 g, 38 mmol) и DIEA (9 ml, 48 mmol) при 0°C в CH₂Cl₂ беше прибавен EDC (9,5 g, 48 mmol) и HOBt (5,1 g, 38 mmol), реакцията беше затоплена до СТ и разбърквана до следващия ден. Разтворителят беше изпарен при понижено налягане и реакцията беше охладена рязко с разтвор на 2N NaOH (60 ml) и беше разбърквана в продължение на 20 min. Преципитатът беше филтриран, при което се получи съединението с горното название. MS (ES⁺) : 248 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 246 (M-H)⁻ .

Стъпка В: Получаване на N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

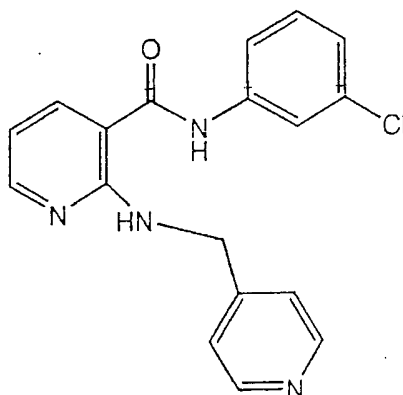
Към смес от пиридил карбоксамида (400 mg, 1,6 mmol) от Стъпка А и 4-пиридинкарбоксалдехид (200 µl, 2 mmol) и HOAc (200 µl) в CH₂Cl₂ беше прибавен NaBH(OAc)₃ (600 mg, 2,8 mmol) и реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден. Реакционната смес беше промита с H₂O и със солен разтвор и подсушена над Na₂SO₄. Разтворът беше изпарен и пречистен посредством чрез подготвителна тънкопластова хроматография, за да даде съединението с горното название. MS (ES⁺) : 339 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 337 (M-H)⁻ . Изчислено за C₁₈H₁₅ClN₄O : 338,796.

Пример 4



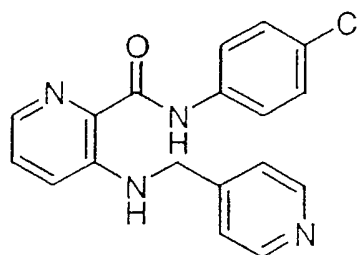
**N- (3,4-Дихлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3- пиридил) } -
карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 3. MS (ES⁺) : 373 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 370,9 (M-H)⁻ .
Изчислено за C₁₈H₁₄Cl₂N₄O : 373,24.

Пример 5

**N- (3-Хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) }
карбоксамид**

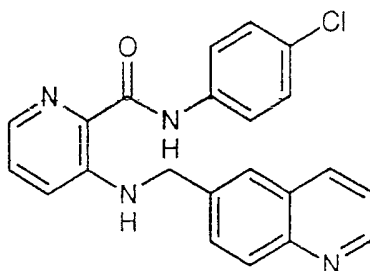
Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 3. MS (ES⁺) : 339 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 337 (M-H)⁻ .
Изчислено за C₁₈H₁₅ClN₄O : 338,1.

Пример 6

**N- (4-Хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-пиридил) }
карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 3. MS (ES⁺) : 339 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 337 (M-H)⁻ .
Изчислено за C₁₈H₁₅ClN₄O : 338,3.

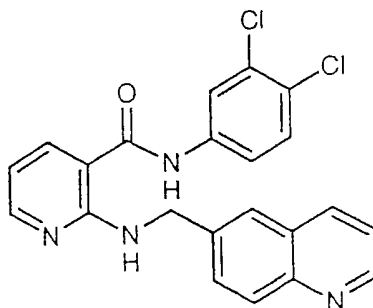
Пример 7



**N- (4-Хлорофенил) {3- [(6-хинолилметил) амино] (2-пиридил) } -
карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 3. MS (ES⁺) : 389 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 387 (M-H)⁻ .
Изчислено за C₂₂H₁₇ClN₄O : 388,86.

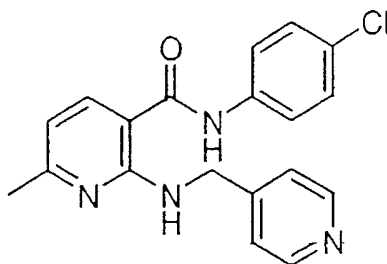
Пример 8



**N- (3,4-Дихлорофенил) {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } -
карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 3. MS (ES⁺) : 423 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 421 (M-H)⁻ .
Изчислено за C₂₂H₁₆Cl₂N₄O : 423,30.

Пример 9



N- (4-Хлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] пиридин-3-карбоксилна киселина

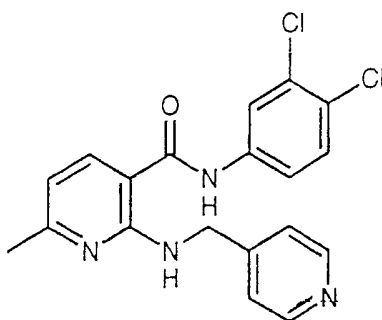
Сместа от 2-хлоро-6-метил-никотинова киселина (1,0 еквивалент) и 4-аминометил-пиридин (2,0 еквивалента) беше разбърквана в херметически затворена епруетка при 130°C до следващия ден. Резултантната смес беше охладена до СТ, разреждана с CH_2Cl_2 и филтрирана, при което беше събрано кафяво твърдо тяло. Кафявото твърдо тяло беше рекристализирано в етанол, за да даде заместения амин като светло кафяво твърдо вещество. MS (ES⁺) : 244 (M+H)⁺.

Стъпка В: Получаване на N- (4- хлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -карбоксамид

Към сместа от заместен амин от Стъпка А (1,0 еквивалент) и 4-хлороанилин (2,0 еквивалента) в CH_2Cl_2 беше прибавен bis (2-оксо-3-оксазолидинил) фосфиниев хлорид (1,1 еквивалента) и TEA (1,1 еквивалента). Сместа беше разбърквана до следващия ден, разреждана с CH_2Cl_2 , промита с наситен разтвор от NH_4Cl , подсушена над Na_2SO_4 , филтрирана и концентрирана, пречистена посредством флеш хроматография (4 % MeOH/ CH_2Cl_2), за да даде съединението с

горепосоченото название във вид на бяло твърдо тяло. MS (ES+) : 353 (M+H) ; (ES-) : 351 (M-H). Изчислено за $C_{19}H_{17}ClN_4O$: 352,82.

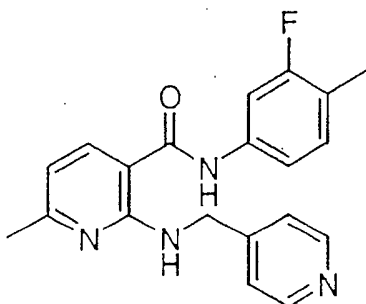
Пример 10



N- (3,4-Дихлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 387 (M+H) ; (ES-) : 385 (M-H). Изчислено за $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O$: 387,27.

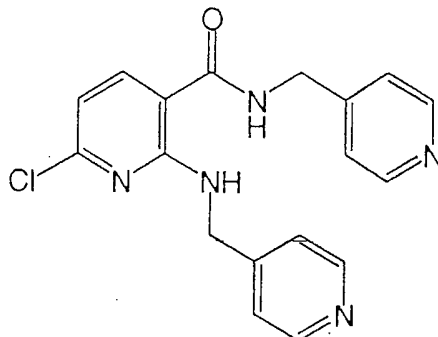
Пример 11



N- (3-Флуоро-4-метилфенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 351 (M+H) ; (ES-) : 349 (M-H). Изчислено за $C_{20}H_{19}FN_4O$: 350,39.

Пример 12

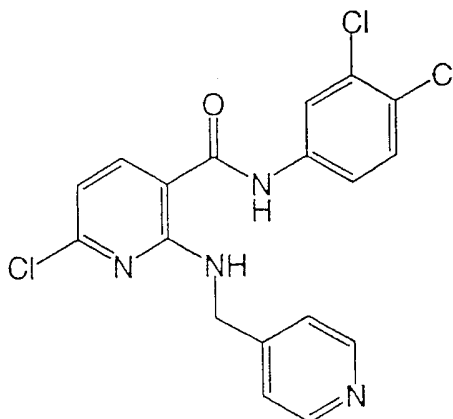


{6-Хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (4-пиридилметил) карбоксаид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 354 (M+H) ; (ES-) : 352 (M-H).

Изчислено за $C_{18}H_{16}ClN_5O$: 353,81.

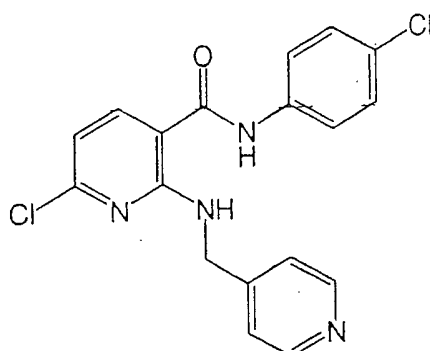
Пример 13



N- (3,4-Дихлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 409 (M+H). Изчислено за

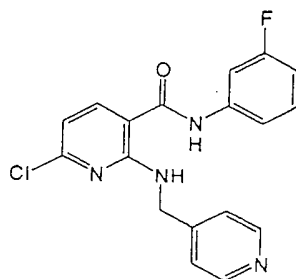
$C_{18}H_{13}Cl_3N_4O$: 407,7.

Пример 14

N- (4-Хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 374 (M+H) ; (ES-) : 372 (M-H).

Изчислено за C₁₈H₁₄Cl₂N₄O : 373,24.

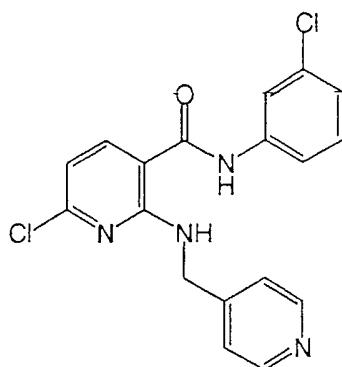
Пример 15

{6-Хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }-N- (3-флуорофенил) карбоксамид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. M3 (ES+) : 357 (M+H) ; (ES-) : 355 (M-H).

Изчислено за C₁₈H₁₃FN₄OCl : 356,5.

Пример 16

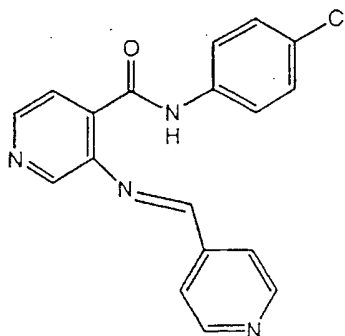


N- (3-Хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Пример 9. MS (ES+) : 374 (M+H) ; (ES-) : 372 (M-H).

Изчислено за C₁₈H₁₄Cl₂N₄O : 373,24.

Пример 17

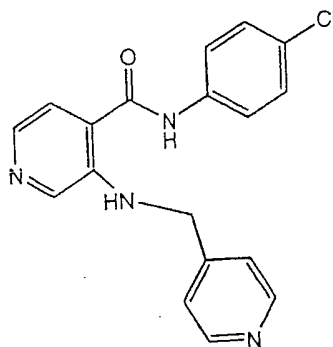


N- (4-Хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) amino] (4-пиридин) карбоксамид

Смес от (2-амино(4-пиридил)) -N- (4-хлорофенил) карбоксамид (350 mg, 1,4 mmol) (подобна процедурата от Пример 3, Стъпка А) и 4-пиридин карбоксалдехид (200 µl, 2 mmol) и монохидрат на 4-толуенсярна киселина (50 mg) в EtOH (50 ml) бяха нагревани при кипене с обратен хладник до следващия ден. Разтворителят беше изпарен и

утайката беше пречистена чрез подготвителна тънкопластова хроматография. MS (ES+) : 337 (M+H)⁺; (ES-) : 335 (M-H)⁻. Изчислено за C₁₈H₁₃ClN₄O : 336,8.

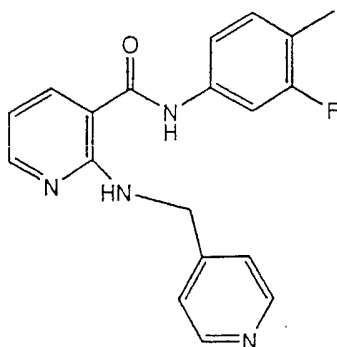
Пример 18



N- (4-Хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (4-пиридил) } карбоксами́д

Съединението от Пример 17 беше размесено с NaBH₄ (100 mg) в EtOH (20 ml) и нагрявано до кипене с обратен хладник в продължение на 5 min. Разтворителят беше изпарен при понижено налягане и утайката беше пречистена чрез подготвителна тънкопластова хроматография, при което се получи съединение с горното название. MS (ES+) : 339 (M+H)⁺; (ES-) : 337 (M-H)⁻. Изчислено за C₁₈H₁₅ClN₄O : 338,8.

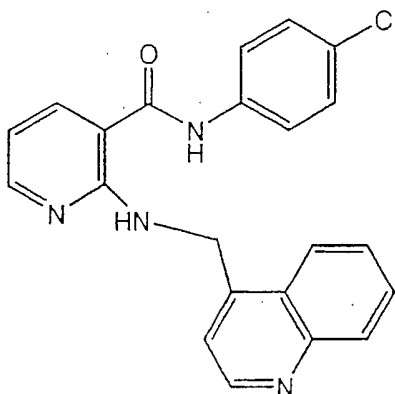
Пример 19



N- (3-Флуоро-4-метилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично на метода от Примери 17-18. MS (ES-) : 337 (M-H)⁻. Изчислено за C₁₈H₁₇FN₄O : 336,37.

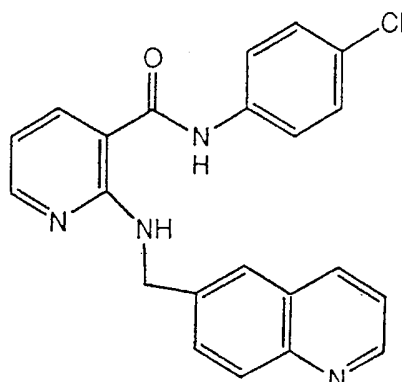
Пример 20



N- (1-Хлорофенил) {2- [(4-хинолилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Примери 17-18. MS (ES+) : 389 (M+H)⁺; (ES-) : 387 (M-H)⁻. Изчислено за C₂₂H₁₇ClN₄O : 388,86.

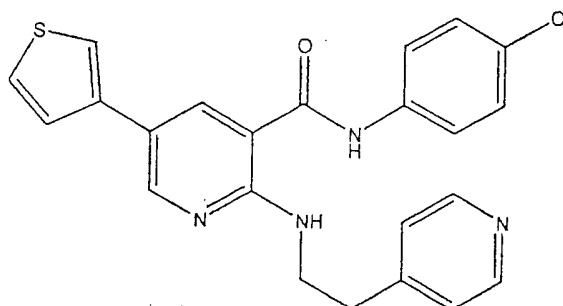
Пример 21



**N- (4 -Хлорофенил) {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) }
карбоксамид**

Съединението с това название беше синтезирано аналогично чрез метода, описан в Примери 17-18. MS (ES⁺) : 389 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 387 (M-H)⁻. Изчислено за C₂₂H₁₇ClN₄O : 388,86.

Пример 22



N- (4-Хлорофенил) {2- [(4-пиридилетил) амино] -5- (3-тиенил) - (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 5-бромо-2-хидроникотинова киселина

Беше направен разтвор от натриев хипобромид чрез бавно добавяне в течение на период от 5 min на Br₂ (1,01 ml, 39,5 mmol, 1,1 еквивалента) към NaOH (5N, 40 ml), който беше предварително охладен

до 0°C в ледена баня. Разтворът беше разбъркван в продължение на 10 min, преди да бъде прибавена 2-хидроксиникотинова киселина (5,0 g, 35,9 mmol), после беше поставен в маслена баня с температура 50°C и разбъркван. Същевременно във втори съд беше направен разтвор от натриев хипобромид чрез бавно прибавяне на Br₂ (1,01 ml, 39,5 mmol, 1,1 еквивалента) към разтвор от NaOH (5N, 40 ml) в ледена баня. Вторият съд с натриев хипобромид беше прибавен към разтвора от 2-хидроксиникотинова киселина след 24-часово нагряване и последващо разбъркване в продължение на още 24 h. Разтворът беше охладен до СТ, поставен в ледена баня и обработен с киселина - концентрирана HCl, докато беше разбъркван. Преципитатът, който се образува, беше филтриран, промит и подсушен, при което желаното съединение се получи във вид на белезникаво твърдо тяло.

Стъпка В: Получаване на 5-бромо-2-хлороникотинова киселина

Разтвор от 5-бромо-2-хидроксиникотиновата киселина от Стъпка А (8,3 g, 38,1 mmol) и SOCl₂ (40 ml), налят в 150-милилитрова облодънна колба, беше поставен в маслена баня с температура 80°C и разбъркван, докато бяха прибавени 10 ml DMF. Разтворът беше нагряван при кипене с обратен хладник в продължение на 4 h при 80°C, преди да бъде охладен до СТ. Излишъкът от SOCl₂ беше премахнат при понижено налягане, при което се образува жълто-кафява утайка. Жълто-кафявата утайка беше поставена в ледена баня и охладена до 0°C. Остатъчният SOCl₂ беше неутрализиран и хлоро съединението беше приципитирано, като беше добавяна на капки вода. Преципитатът беше филтриран, промит и подсушен, при което се получи желаното хлоро съединение във вид на светложълто твърдо тяло.

Стъпка С: Получаване на 5-бромо-2-хлоро -N- (4-хлорофенил)никотинамид

Към смес от 4-хлороанилин (594 mg, 4,7 mmol, 1 еквивалент), EDC (1,62 g, 8,5 mmol, 2 еквивалента), HOBT (572 mg, 4,2 mmol, 1 еквивалент) и DIEA (1,1 ml, 6,3 mmol, 1,5 еквивалента) в CH_2Cl_2 (50 ml) беше прибавена 5-бромо-2-хлороникотиновата киселина от Стъпка В (1,0 g, 4,2 mmol). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден. Разтворът беше охладен рязко с вода и органичният пласт беше пречистен чрез хроматография (50 % EtOAc в хексан), при което се получи светложълто съединение. MS (ES⁺) : 347,0, 349,0 (M+H)⁺; (ES⁻) : 345,0, 347,0 (M-H)⁻.

Стъпка D: Получаване на 5- (3-тиофен) -2-хлоро-N- (4-хлорофенил)никотинамид

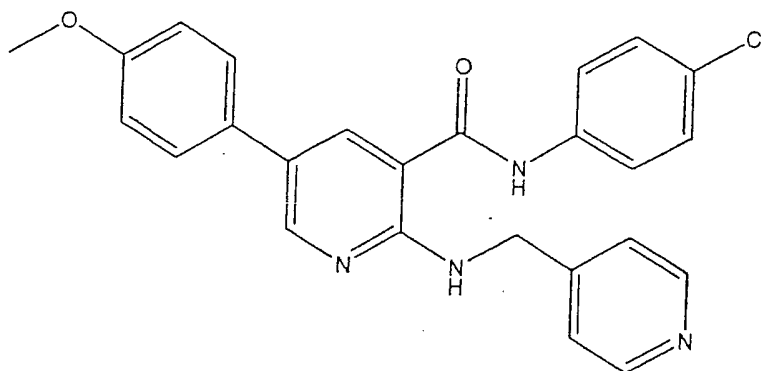
3-Теофен борова киселина (204 mg, 1,6 mmol, 1,1 еквивалента), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0,2 mmol, 0,2 еквивалента) и K₂CO₃ (505 mg, 4,3 mmol, 3 еквивалента) бяха прибавени към разтвор от 5-бромо-2-хлоро-N- (4-хлорофенил) никотинамида от Стъпка С (500 mg, 1,4 mmol) в DMF (20 ml). Реакцията беше поставена в маслена баня с температура 50°C и разбърквана до следващия ден. Реакцията беше филтрирана и пречистена посредством хроматография със средно налягане (30 % EtOAc в хексан), при което желаното тиенил съединение се получи във вид на бяло твърдо тяло.

Стъпка E: Получаване на N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилетил)амино] -5- (3-тиенил) - (3-пиридил) } карбоксамид

4- (Аминоетил) пиридин (10 ml) беше прибавен към 25-милилитрова облодънна колба, съдържаща 5- (3-тиофен) -2-хлоро-N- (4-хлорофенил) никотинамида от Стъпка D (200 mg, 0,6 mmol). Разтворът беше поставен в маслена баня с температура 80°C и

разбъркван до следващия ден. Реакцията беше охладена до СТ и след обработване с вода беше пречистена чрез хроматография със средно налягане (80 % EtOAc в хексан), при което се получи съединението с посоченото за примера название във вид на светложълто твърдо тяло. MS : (ES+) 435,1 (M+H) ; (ES-) 432,8 (M-H). Изчислено за $C_{23}H_{19}ClN_4OS$: 434,95.

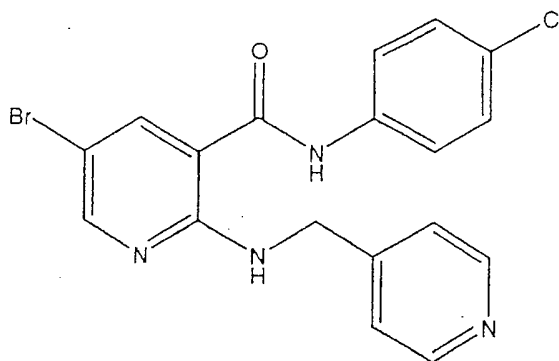
Пример 23



N- (4-Хлорофенил) {5- (4-метоксифенил) -2- [(4-пиридилметил) амино] - (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получен аналогично на Пример 22. MS : (ES+) 445,1 (M+H). Изчислено за $C_{25}H_{21}ClN_4O$: 444,92.

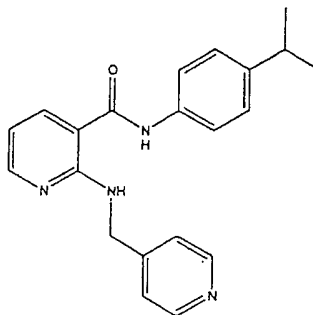
Пример 24



N- (4-Хлорофенил) {5-бромо-2- [(4-пиридилметил) амино] - (3-пиридил) } -карбоксамид

Съединението с това название беше получен аналогично на Пример 22, Стъпки А, В, С и Е. MS : (ES+) 419 (M+H) ; (ES-) 417 (M-H). Изчислено за $C_{18}H_{14}BrClN_4O$: 417,69.

Пример 25



N- (4-Изопропилфенил) {2- [(4 -пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на (2-хлоро-3-пиридил) -N- (4изопропилфенил) карбоксамид

Към смес от 2-хлороникотинова киселина (6,3 g) и 4-изопропиланилин (5,26 ml) и DIEA (10 ml) в CH_2Cl_2 (200 ml) бяха добавени EDC (10 g) и HOBt (5,4 g). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден и промита с 2 N NaOH (100 ml), H_2O (250 ml) и солен разтвор (100 ml). Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и изпарен, за да даде (2-хлоро-3-пиридил) -N- (4-изопропилфенил) - карбоксамид.

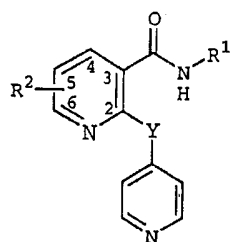
Стъпка В: Получаване на N- [4- (изопропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид хидрохлорид

Смес от (2-хлоро (3-пиридил)) -N- (4- изопропилфенил) карбоксамид (1,5 g, от Стъпка А) и 4-аминометилпиридин (0,71 ml) беше нагрявана при 130°C без разтворител в продължение на 3 h. Реакцията

беше охладена и разредена с CH_2Cl_2 и двукратно промита с H_2O , а после със солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен с Na_2SO_4 и изпарен при понижено налягане. Утайката беше пречистена посредством колонна хроматография с EtOAc и после смесена с MeOH и 1 N HCl/Et₂O (2 ml). Разтворът беше изпарен, при което беше осигурено съединението с горното название. MS (ES⁺) : 347 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 345 (M-H). Изчислено за C₂₁H₂₂N₄O : 346,18.

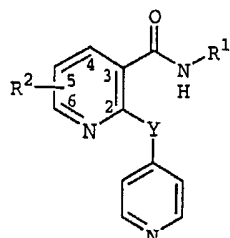
Следните съединения (Примери 26-81) бяха синтезирани чрез метода, описан в Пример 25, освен ако специално не е описано друго. Включени са и детайлизирани междинни получавания.

Таблица 1



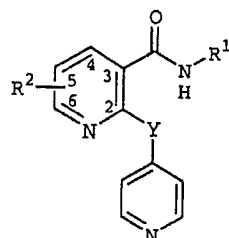
#	Y	R ¹	R ²	M+H	Изчислено
26	-NH-CH ₂ -		H	347	346,2
27	NH-CH ₂ -		H	356	355,1
28	NH-CH ₂ -		H	471	470,1
29	NH-CH ₂ -		H	352	351,4
30	NH-CH ₂ -		H	365	364,2

Таблица 1 (продължение)



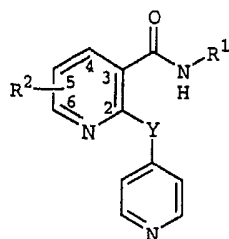
#	Y	R ¹	R ²	m+h	Изчислено
31	NH-CH ₂ -		H	368	367,5
32	NH-CH ₂ -		H	369	368,5
33	NH-CH ₂ -		H	377	376,2
34	NH-CH ₂ -		H	366,8	366,8
35	NH-CH ₂ -		5-Br	447,0	445,7
36	NH-CH ₂ -		H	425,0	424,5
37	NH-CH ₂ -		H	363,2	362,4
38	NH-CH ₂ -		H	393,2	392,4
39	NH-CH ₂ -		H	393,2	392,4
40	NH-CH ₂ -		H	350,8	350,4

Таблица 1 (продължение)



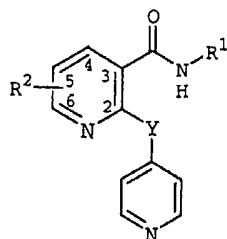
#	Y	R ¹	R ²	M+H	Изчислено
41	NH-CH ₂ -		H	389,2	388,5
42	NH-CH ₂ -		H	351,0	350,4
43	NH-CH ₂ -		H	367,1	366,8
44	NH-CH ₂ -		H	401,3	400,4
45	NH-CH ₂ -		H	377,2	376,5
46	NH-CH ₂ -		H	361,4	360,4
47	NH-CH ₂ -		H	377,1	376,4
48	NH-CH ₂ -		H	347,1	346,4
49	NH-CH ₂ -		H	349,1	348,4
50	NH-CH ₂ -		H	393,2	392,4

Таблица 1 (продължение)



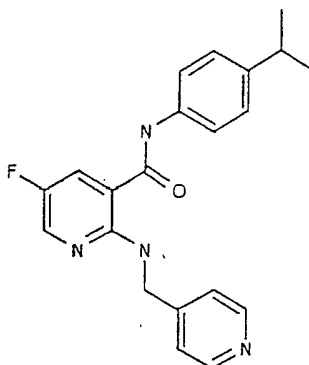
#	Y	R¹	R²	M+H	Изчислено
51	NH-CH₂-		H	411,2	411,3
52	NH-CH₂-		H	403,1	401,3
53	NH-CH₂-		H	415,2	414,4
54	NH-CH₂-		H	393,2	392,4
55	NH-CH₂-		H	403,2	401,3
56	NH-CH₂-		H	351,0	350,4
57	NH-CH₂-		H	369,1	366,8
58	NH-CH₂-		H	412,3	411,5
59	NH-CH₂-		H	338,8	338,4

Таблица 1 (продължение)



#	Y	R ¹	R ²	М+Н	Изчислено
60	NH-CH ₂ -		H	334,1	333,4
61	NH-CH ₂ -		H	333,6	333,4
62	NH-CH ₂ -		H	333,6	333,4
63	NH-CH ₂ -		H	361,1	360,4
64	NH-CH ₂ -		H	379,0	378,4
65	NH-CH ₂ -		H	399	398,9
66	NH-CH ₂ -		H	522,3	521

Пример 67

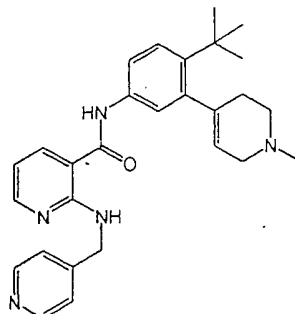


{5-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [4-(изопропил) фенил] карбоксаид

{6-Хлоро-5-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N-[4- (метилетил) фенил] карбоксаид (50 mg, 0,125 mmol, от Пример 66) беше разтворен в EtOH (10 ml) с TEA (0,5 ml) и суспензиран с Pd/C (10 %, 5 mg). Сместа беше разбърквана при СТ под балон с H₂ в продължение на 45 min. Сместа беше филтрирана през пласт от Celite® и филтратът беше концентриран във вакуум. Утайката беше разделена между CH₂Cl₂ и воден разтвор от NaHCO₃ (наситен.). Органичният разтвор беше подсушен над Na₂SO₄ и концентриран във вакуум, за да даде съединението с горепосоченото название. MS : 365 (M+1).

Изчислено за C₂₁H₂₁FN₄O : 364,42.

Пример 68



2- [(Пиридин-4-илметил) амино] -N- [4-*трет.*-бутил-3- (1,2,3,6-тетрахидропиридин-4 -ил) фенил] (3 -пиридил) карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 2-бromo-1-*трет.*-бутил-4-нитробензен

NBS (125,0 g, 697,5 mmol) беше прибавен бавно към разтвор от TFA : H₂SO₄ (5 : 1, 750 ml) и *трет.*-бутил-4-нитробензен (100,0 g, 558,0 mmol) при СТ. Разтворът беше разбъркван в продължение на 24 h, после изсипан върху 5 kg лед. Резултантната суспензия беше филтрирана и промита с разтвор от MeOH : H₂O в съотношение 1 : 1 (200 ml) и подсушена във вакуумна пещ. MS (ES⁺) : 258,1, 260,1 (M+H)⁺. Изчислено за C₁₀H₁₂BrNO₂ : 257,01.

Стъпка В: Получаване на 4- (2-*трет.*-бутил-5-нитрофенил) пиридин

Към разтвор от 2-бromo-1-*трет.*-бутил-4-нитробензен (8,6 g, 33,3 mmol) и толуен (70 ml) в 150-милилитрова облодънна колба бяха прибавени 4-пиридилборна киселина (4,5 g, 36,6 mmol), Pd (PPh₃)₄ (3,8 g, 3,3 mmol) и K₂CO₃ (13,8 g, 99,9 mmol). Разтворът беше разбъркван в продължение на 24 h при 80°C, преди да бъде охладен до СТ. Разтворът беше филтриран през подложка от Celite® и пречистен посредством флеш хроматография върху силикагел (30 % EtOAc/Хексани). Това доведе до получаване на желаното съединение

във вид на жълто твърдо тяло. MS (ES⁺) : 257,2 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 255,2 (M-H)⁻ . Изчислено за C₁₅H₁₆N₂O₂ : 256,12.

Стъпка C: Получаване на 4- (2-трет.-бутил-5-нитрофенил) -1-метилпиридиниум

4- (2-трет.-Бутил-5-нитрофенил) пиридин (2,0 g, 7,8 mmol, Стъпка B) беше сложен в облодънна колба и разтворен в EtOH (10 ml). Беше добавен MeI (30 ml) и колбата беше поставена в пясъчна баня с температура 80°C и нагрявана до кипене с обратен хладник. След 6 h разтворът беше охладен до СТ и излишъкът от MeI и EtOH беше концентриран във вакуум, в резултат на което желаното съединение се получи във вид на светлокафяво твърдо тяло. MS (ES⁺) : 271,2 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 269,2 (M-H)⁻ . Изчислено за C₁₆H₁₉N₂O₂ : 271,14.

Стъпка D: Получаване на 4-трет.-бутил-3- (1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил) анилин

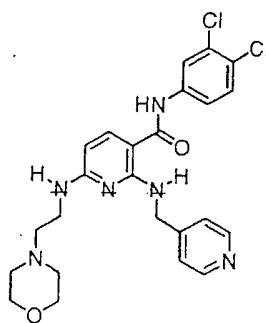
4- (2-трет.-Бутил-5-нитрофенил) -1-метилпиридиниум (2,1 g, 7,8 mmol, Стъпка C) беше сложен в 100-милилитрова облодънна колба и разтворен в смес 10 % H₂O/EtOH. В колбата бяха добавени железен прах (1,31 g, 23,4 mmol) и NH₄Cl (460 mg, 8,6 mmol). Колбата беше поставена в пясъчна баня с температура 100°C и нагрявана при кипене с обратен хладник. След 2 h разтворът беше охладен до СТ и филтриран през подложка от Celite®. Резултантният разтвор беше концентриран във вакуум до получаване на жълто твърдо тяло, което отново беше разтворено в MeOH (20 ml, безводен). Разтворът беше охладен до 0°C чрез поставянето му в ледена баня и бавно прибавяне на NaBH₄ (450 mg, 11,7 mmol). След добавянето на NaBH₄ разтворът беше охладен до СТ и разбъркван в продължение на 30 min. Разтворителят беше концентриран във вакуум и твърдото тяло беше повторно разтворено в CH₂Cl₂ и филтрирано. Разтворът беше

концентриран във вакуум отново, за да се получи аморфно ярко жълто твърдо тяло. MS (ES⁺) : 245,2 (M+H)⁺. Изчислено за C₁₆H₂₄N₂ : 244,19.

Стъпка Е: Получаване на 2- [(пиридин-4-илметил) amino] -N- [4-трет.-
бутил-3- (1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил) фенил] (3-пиридил)
карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 4-трет.-бутил-3- (1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил) анилин (Стъпка D) чрез метода, описан в Пример 25. MS : (ES⁺) 456,3 (M+H) ; (ES⁻) 454,4 (M-H). Изчислено за C₂₈H₃₃N₅O : 455,59.

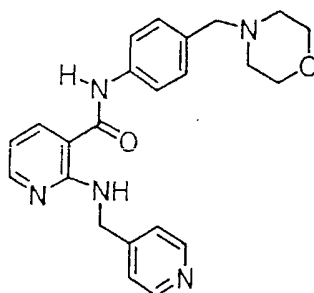
Пример 69



**N- (3,4-Дихлорофенил) {6- [(2-морфолин-4-илетил) amino] -2- [(4-
пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид**

Смес от N- (3,4-дихлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид (18 mg, 0,044 mmol, приготвен от 2,6-дихлороникотинова киселина) и 2-морфолин-4-илетиламин (300 µl) беше разбърквана при 80°C в продължение на 20 h. Реакционната смес беше пречистена чрез хроматография върху силикагел, при което се получи N- (3,4-дихлорофенил) {6- [(2-морфолин-4-илетил) amino] -2- [(4-пиридилметил) -амино] (3-пиридил) } карбоксамид. MS (ES⁺) : 501 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 499 (M-H)⁻. Изчислено за C₂₄H₂₆Cl₂N₆O₂ : 500,15.

Пример 70



N- [4- (Морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 4- [(4-нитрофенил) метил] морфолин

Смес от нитробензил бромид (648 mg, 3,0 mmol) и морфолин (522 mg, 6,0 mmol) в CH_2Cl_2 беше разбърквана в продължение на 5 h при СТ. Чрез филтриране бяха отстрани белите твърди частици и филтратът беше концентриран, за да даде 4- [(4-нитрофенил) -метил] морфолин във вид на твърдо тяло, което беше използвано в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

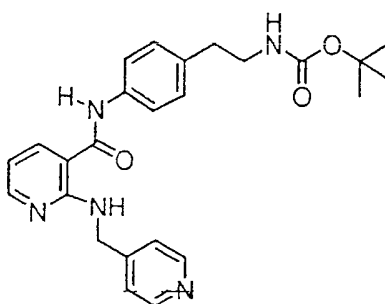
Стъпка В: Получаване на 4- (морфолин-4-илметил) фениламин

Смес от 4- [(4-нитрофенил) метил] морфолин (220 mg, 1,0 mmol, Стъпка А), железен прах (279 mg, 5,0 mmol) и NH_4Cl (39 mg, 0,7 mmol) в EtOH (3 ml) и H_2O (3 ml) беше разбърквана в продължение на 4 h при 80°C. След филтриране и концентриране се получи суров 4- (морфолин-4-илметил) -фениламин, който беше използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Съединението с това название беше получено от 4- (морфолин-4-илметил) фениламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 25. MS (ES+) : 404 (M+H) ; (ES-) : 402 (M-H). Изчислено за $C_{22}H_{24}N_4O_2$: 403,20.

Пример 71



N- (4- {2- [(трет.-Бутокси) карбониламино] етил } фенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Стъпка А: Получаване на (трет.-бутокси) -N- [2- (4-нитрофенил) етил] карбоксамида

Смес от 2- (4-нитрофенил) етиламин (1,01 g, 5,0 mmol) и ди-трет.-бутил дикарбонат (1,09 g, 5,0 mmol) в CH_2Cl_2 (20 ml) и 1N NaOH (20 ml) беше разбърквана в продължение на 20 h при СТ. Сместа беше екстрахирана с CH_2Cl_2 , промита със солена разтвор и подсушена с $MgSO_4$. След филтриране и концентриране се получи (трет.-бутокси) -N- [2- (4-нитрофенил) етил] карбоксамида, който беше използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

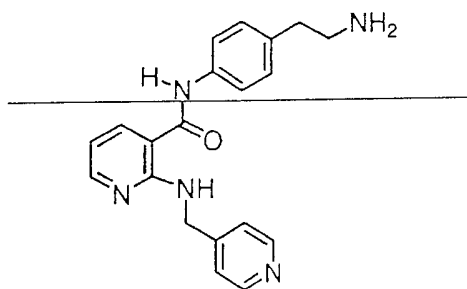
Стъпка В: Получаване на N- [2- (4-аминофенил) етил] (трет.-бутокси) карбоксамид

Смес от (трет.-бутокси) -N- [2- (4-нитрофенил) етил] -карбоксамид (570 mg, 2,15 mmol, Стъпка А), железен прах (602 mg, 10,75 mmol) и NH_4Cl (82 mg, 1,5 mmol) в EtOH (6 ml) и H_2O (6 ml) беше разбърквана в продължение на 4 h при 80°C. След филтриране и концентриране се получи сурово съединение, което беше използвано в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено то N- [2- (4-аминофенил) етил] (трет.-бутокси) карбоксамид (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 25. MS (ES⁺) : 448 (M+H) ; (ES⁻) : 446 (M-H). Изчислено за $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: 447,23.

Пример 72



N- [4- (2-Аминоетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Към разтвора от N- (4- {2- [(трет.-бутокси) карбониламино] -етил} фенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид (96 mg, 0,22 mmol, Пример 71) в CH_2Cl_2 (3 ml) беше добавена TFA (3 ml). Сместа беше разбърквана в продължение на 3 h при СТ. Реакционната смес

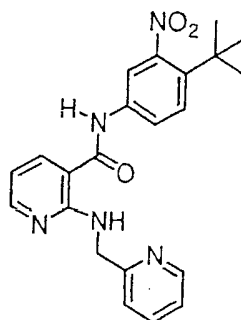
беше концентрирана и подсушена във вакуум, при което се получи N- [4-(2-аминоетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) -амино] (3-пиридил) } карбоксамид. MS (ES+) : 348 (M+H) ; (ES-) : 346 (M-H). Изчислено за $C_{20}H_{22}N_5O$: 347,17.

Следните съединения (Пример а-т) бяха синтезирани чрез гореописания метод, освен ако специално не е описано друго.

- a) N- [3- (азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- b) 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [3,3-диметил-1- (пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -никотинамид. M+H 512,3. Изчислено 511,7.
- c) N- [3- (пиперазин-1-карбонил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. M+H 485,3.
- d) N- [3- (пиперазин-1-метил) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. M+H 521,4.
- c) N- [3- (пиперазин-1-метил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. M+H 471,2. Изчислено 470.
- d) N- [1- (2-Амино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] никотинамид. M+H 461,1.
- e) N- [1- (2-Амино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] никотинамид. M+H 431,4.
- f) (S) N- [3- (пиролидин-2-ил-метокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. M+H 522,6. Изчислено 521,5.

- g) (R) N- [3- (пиролидин-2-ил-метокси) -4-трифлуорометил- фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 472,6.
Изчислено 471,5.
- h) (R) N- [3- (пиролидин-2-ил-метокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 522,3. Изчислено
521,5.
- i) (S) N- [3- (пиролидин-2-ил-метокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-ил-метил) -амино] -никотинамид. М+Н 472. Изчислено
471,5.
- j) (S) N- [3- (4-пипердинилокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 472. Изчислено
471,5.
- k) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-ил-метил) -амино] -N- [3- (пиперидин-4-
илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- l) N- {4-трет.-Бутил-3- [2- (пиперидин-4-ил) -метокси] -фенил} -
2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 474.
- m) N- [4-трет.-Бутил-3- (пиролидин-2-илметокси) -фенил] -
2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 460.
- n) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиролидин-2-
илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- o) N- (3,3-Диметил-1-пиролидин-2-илметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-
ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.

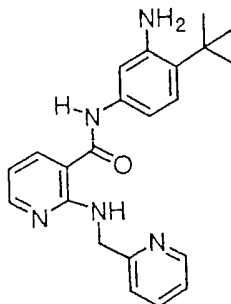
Пример 73



N- [4- (трет.-Бутил) -3-нитрофенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS (ES+) : 406 (M+H) ; (ES-) : 405 (M-H). Изчислено за $C_{22}H_{23}N_5O_3$: 405,18.

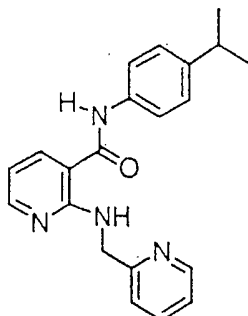
Пример 74



N- [3-Амино-4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(2- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Смес от N- [4- (трет.-бутил) -3-нитрофенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид (100 mg, 0,25 mmol, Пример 73), железен прах (69 mg, 1,25 mmol) и NH_4Cl (10 mg, 0,17 mmol) в EtOH (0,5 ml) и H_2O (0,5 ml) беше разбърквана в продължение на 4 h при 80°C. Реакционната смес беше филтрирана, концентрирана и пречистена посредством колонна хроматография, за да даде продукта. MS (ES+) : 376 (M+H) ; (ES-) : 374 (M-H). Изчислено за $C_{22}H_{25}N_5O$: 375,21.

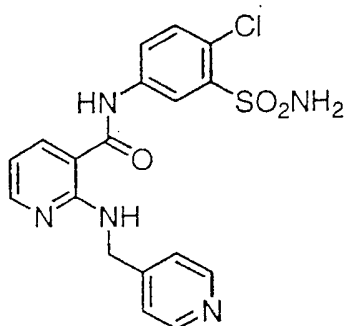
Пример 75



**N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(2-пиридилметил) амино]
(3-пиридил) } карбоксамид**

MS (ES+) : 347 (M+H) ; (ES-) : 345 (M-H). Изчислено за $C_{21}H_{22}N_4O$:
346,18.

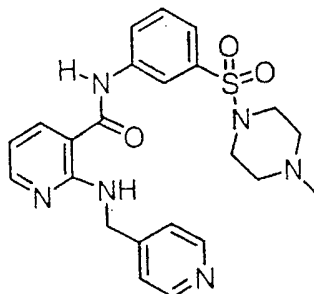
Пример 76



**N- (3-Аминосулфонил-4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино]
(3-пиридил) } карбоксамид**

MS (ES+) : 418 (M+H) ; (ES-) : 416 (M-H). Изчислено за $C_{18}H_{16}N_5O_3S$:
417,07.

Пример 77



N- {3- [(4-Метилпиперазинил) сулфонил] фенил} {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 3- [(4-метилпиперазинил) сулфонил] -1-нитробензен

Смес от 3-нитробензенсулфонил хлорид (664 mg, 3,0 mmol) и метилпиперазин (600 mg, 6,0 mmol) в EtOH беше разбърквана в продължение на 2 h при СТ. Реакцията беше концентрирана и разпрасена в Et₂O, при което се получи жълтеникаво твърдо тяло, 3- [(4-метилпиперазинил) сулфонил] -1-нитробензен, което беше използвано в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

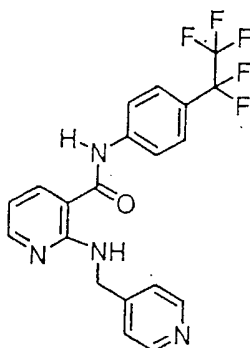
Стъпка В: Получаване на 3- [(4- метилпиперазинил) сулфонил] фениламин

3- [(4-Метилпиперазинил) сулфонил] фениламин беше синтезиран аналогично от 3- [(4-метилпиперазинил) сулфонил] -1-нитробензен (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 74, и беше използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване. MS (ES⁺) : 256 (M+H). Изчислено за C₁₁H₁₇N₃O₂S : 255,10.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Съединението с това название беше получено от 3- [(4-метилпиперазинил) сулфонил] фениламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 25. MS (ES+) : 467 (M+H) ; (ES-) : 465 (M-H). Изчислено за $C_{23}H_{26}N_6O_3S$: 466,18.

Пример 78



N- [4- (1,1,2,2,2-Пентафлуороетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Стъпка А: Получаване на 4- (1,1,2,2,2-пентафлуороетил) фениламин

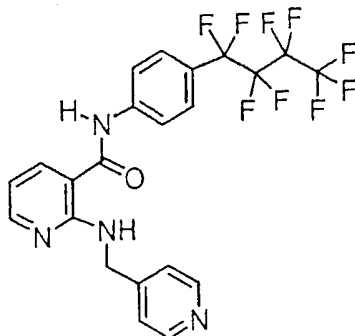
1-Нитро-4- (1,1,2,2,2 -пентафлуороетил) бензен беше синтезиран чрез метода, описан в справочника [John N. Freskos, Synthetic Communications, 18 (9), 965-972 (1988)]. Той беше редуциран с Fe по начин, подобен на описания в Пример 74. Беше използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (1,1,2,2,2-Пентафлуороетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Съединението с това название беше получено от 4- (1,1,2,2,2-пентафлуороетил) фениламин (Стъпка А) чрез метода, описан в

Пример 25. MS (ES+) : 423 (M+H) ; (ES-) : 421 (M-H). Изчислено за $C_{20}H_{15}FN_4O$: 422,12.

Пример 79



N- [4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-Нонафлуоробутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид

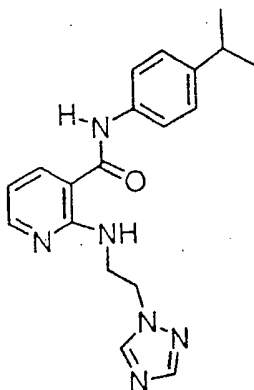
Стъпка А: Получаване на 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафлуоробутил) фениламин

Междинното съединение с това название беше синтезирано аналогично на метода, описан от W. A. Gregory, et al., [J. Med. Chem., 1990, 33, 2569-2573]. 1-нитро-4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-монофлуоробутил) бензен беше редуциран с Fe, както е описано в Пример 68, Стъпка D, и беше използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафлуоробутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид

Съединението с това название беше получено от 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафлуоробутил) фениламин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 25. MS (ES+) : 523 (M+H) ; (ES-) : 521 (M-H). Изчислено за $C_{22}H_{15}F_9N_4O$: 522,37.

Пример 80



N- [4- (Изопропил) фенил] {2-[(2- (1,2,4-триазолил) етил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

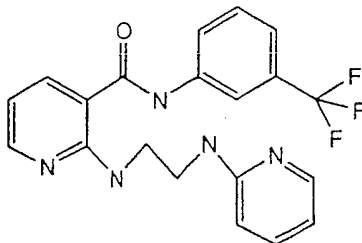
Стъпка А: Получаване на 2- (1,2,4-триазолил) етиламин

Смес от (трет.-бутокси) -N- (2-хлороетил) -карбоксамид (900 mg, 5 mmol), 1,2,4-триазол (690 mg, 10 mmol) и Na_2CO_3 (1,06 g, 10 mmol) в DMF (3 ml) беше разбърквана до следващия ден при 100°C . Сместа беше филтрирана и концентрирана, за да даде масло. Маслото беше третирано с TFA (10 ml) и разбърквано в продължение на 3 h. Реакцията беше концентрирана, при което се получи междинното съединение с това название, което беше използвано в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (метилетил) фенил] {2- [(2- (1,2, 4-триазолил) етил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 2- (1,2,4-триазолил) етиламин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 25. MS (ES⁺) : 351 (M+H) ; (ES⁻) : 349 (M-H). Изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$: 350,19.

Пример 81



(2- { [2- (2-пиридиламино) етил] amino} (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксаимид

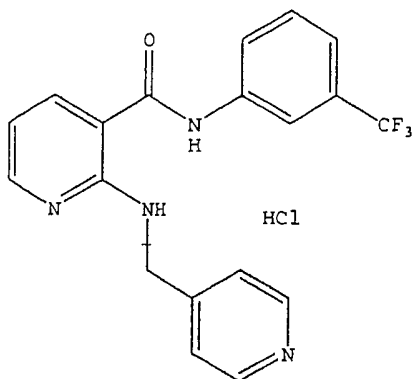
Стъпка А: Получаване на 2 - (2-пиридиламино) етиламин

Етилендиамин (6 g, 0,1 mol) и 2-флуоропиридин (10 g, 0,1 mol) бяха нагривани без разтворител при 120°C до следващия ден. Реакцията беше охладена и утайката беше използвана в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка В: Получаване на (2- { [2- (2-пиридиламино) етил] amino} - (3-пиридил)) -N- (3- (трифлуорометил)) фенил] карбоксаимид

Съединението с това название беше получено от 2- (2-пиридиламино) етиламин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 25.
MS (ES+) : 402 (M+H) ; (ES-) : 400 (M-H). Изчислено за C₂₀H₁₈F₃N₅O : 401,15.

Пример 82



**2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (3-трифлуорометил-фенил) -
никотинамид**

Стъпка А: Получаване на (2-хлоро (3-пиридил)) -N- (3-
трифлуорометилфенил) карбоксамид

2-Хлоропиридин-3-карбонил хлорид (18,02 g, 0,102 mol) в CH_2Cl_2 (100 ml) беше добавен на капки (посредством допълнителна фуния) към разбъркван разтвор от 3- (трифлуорометил) -анилин (15,00 g, 0,093 mol) и DIEA (24,39 ml, 0,14 mol) в CH_2Cl_2 (500 ml) при 0°C . Сместа постепенно беше затоплена до СТ. Реакцията продължи в течение на 18 h, преди да бъде промита няколко пъти съответно с наситен воден разтвор на NaHCO_3 и солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и изпарен. Резултантното масло беше пречистено над силикагел с EtOAc/хексан (2 : 1) като елуант, при което амидът остана като бяло твърдо тяло (26,08 g). MS : (ES+) 301 (M + 1)⁺ ; (ES-) : 299 (M - 1)⁻ . Изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: 300,03.

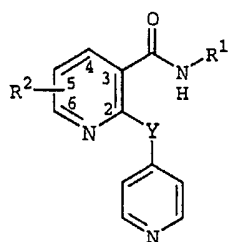
Стъпка В: Получаване на N- [3- трифлуорометилфенил) фенил] {2- [(4-
пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид хидрохлорид

Амидът (10,0 g, 0,033 mol, Стъпка А) и 4-аминометилпиридин (10,81 g, 0,10 mol) бяха сърбани заедно и нагрявани при 120°C в

продължение на 4 h. След охлаждане до СТ остатъкът беше разтворен в EtOAc и промит няколко пъти съответно с наситен воден разтвор на NaHCO_3 и солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и изпарен. Суровото жълто масло беше пречистено върху силикагел с EtOAc като елуант, за да остане кехлибарено на цвят масло (10,9 g). Свободната основа беше разтворена в MeOH (20 ml) и третирана с етерен разтвор на HCl (1,0 еквивалент). Разтворителят беше изпарен, при което солта остана като бяло твърдо вещество. Солта на HCl беше подсушена във вакуум при 30°C в продължение на 24 h. MS : (ES+) 373 (M + 1)⁺ ; (ES-) : 371 (M - 1)⁻ . Изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 372,12.

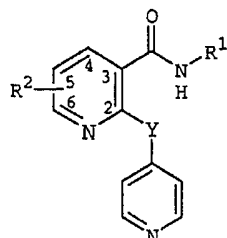
Следните съединения (Примери 83-138) бяха синтезирани аналогично по метода, описан в Пример 82, освен ако специално не е описано друго. Включени са детайлизирани междини получавания.

Таблица 2



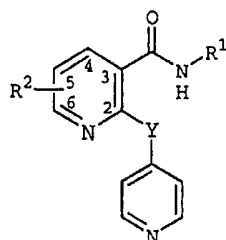
#	Y	R ¹	R ²	M+H	Изчислено
83	-NH-CH ₂ -		H	356	355,14
84	-NH-CH ₂ -		H	431	430,12
85	-NH-CH ₂ -		H	359	358,1
86	-NH-CH ₂ -		H	355	354,15
87	-NH-CH ₂ -		H	359	358,18
88	-NH-CH ₂ -		H	349	348,128
89	-NH-CH ₂ -		H	355	354,15
90	-NH-CH ₂ -		H	395	394,18

Таблица 2 (продължение)



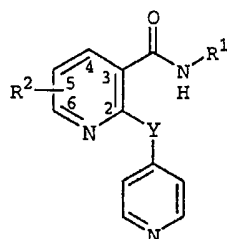
#	Y	R¹	R²	M+H	Изчислено
91	-NH-CH₂-		H	339	338,12
92	-NH-CH₂-		H	339	338,12
93	-NH-CH₂-		H	345	344,16
94	-NH-CH₂-		H	361	360,20
95	-NH-CH₂-		H	361	360,20
96	-NH-CH₂-		H	319	318,5
97	-NH-CH₂-		H	389	388,11
98	-NH-CH₂-		H	333	332,16

Таблица 2 (продължение)



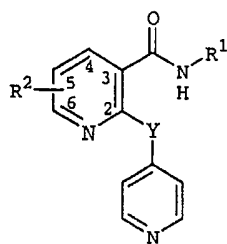
#	Y	R ¹	R ²	M+H	Изчислено
99	-NH-CH ₂ -		H	361	360,2
100	-NH-CH ₂ -		H	431	430
101	-NH-CH ₂ -		H	349	348,16
102	-NH-CH ₂ -		H	333	332,16
103	-NH-CH ₂ -		H	457	456,18
104	-NH-CH ₂ -		H	381	380,16
105	-NH-CH ₂ -		H	395	394,18
106	-NH-CH ₂ -		H	334	333,16
107	-NH-CH ₂ -		H	348	347,17

Таблица 2 (продължение)



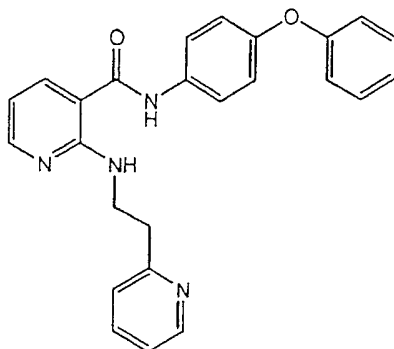
#	Y	R¹	R²	M+H	Изчислено
108	-NH-CH₂-		H	362	361,19
109	-NH-CH₂-		H	321	320,13
110	-NH-CH₂-		H	348	347,17
111	-NH-CH₂-		H	441	440,11
112	-NH-CH₂-		H	407	406,08
113	-NH-CH₂-		H	353	352,11
114	-NH-CH₂-		H	383	382,11

Таблица 2 (продължение)



#	Y	R ¹	R ²	M+H	Изчислено
115	-NH-CH ₂ -		H	388	387,43
116	-NH-CH ₂ -		H	346	345,00
117	-NH-CH ₂ -		H	344	343,38
118	-NH-CH ₂ -		H	344	343,38
119	-NH-CH ₂ -		H	344	343,38
120	-NH-CH ₂ -		H	351	350,43
121	-NH-CH ₂ -		H	371	370,43

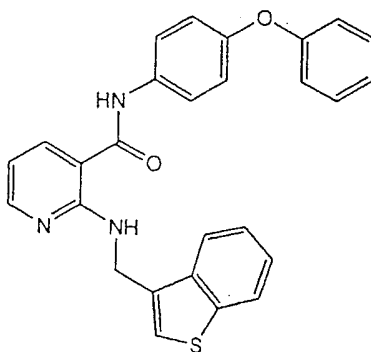
Пример 122



**N- {4-Феноксифенил} {2- [{2- (2-пиридил) этил) амино} (3-пиридил) }
карбоксамид**

MS : 411 (M+1) ; 409 (M-1). Изчислено за C₂₅H₂₂N₄O₂ : 410,17.

Пример 123

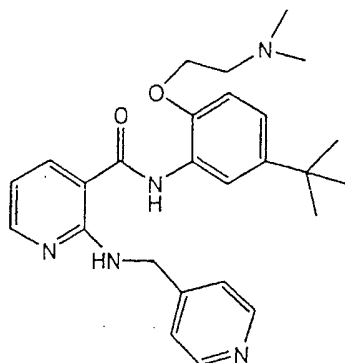


**{2- [(Бензо [b] тиофен-3-илметил) амино} (3-пиридил) } -N- (4-
феноксифенил) карбоксамид**

MS : (ES⁺) 452 (M + 1)⁺ ; (ES⁻) : 450 (M - 1)⁻ .

Изчислено за C₂₇H₂₁N₃O₂S : 451,14.

Пример 124



N- {2- [2- (Диметиламино) етокси] -5- (трет.-бутил) фенил} {2- [(4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаид

Стъпка А: Получаване на (2- [2- (трет.-бутил) -2-нитрофенокси] -етил } диметиламин

Към смес от 2-нитро-4-трет.-бутилфенол (2 g) и N,N-диметилетаноламин (1,3 g) и PPh_3 (4 g) в THF (50 ml) беше прибавен DEAD (2,6 ml). Реакцията беше разбърквана при СТ в продължение на 1 h, разреждана с EtOAc (50 ml) и промита с 1N HCl двукратно. Водният пласт беше обработен с NaHCO_3 , екстрахиран двукратно с EtOAc и промит с H_2O и със солена разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и изпарен, за да даде [2- [4- (трет.-бутил) -2-нитрофенокси] -етил} диметиламин, използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

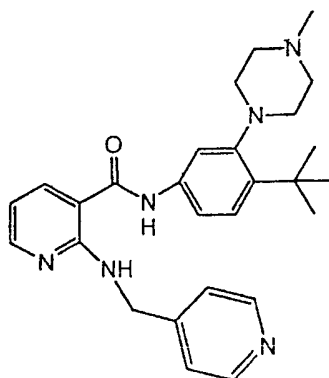
Стъпка В: Получаване на [2- [4- (трет.-бутил) -2-аминофенокси] -етил} диметиламин

[2- [4- (трет.-Бутил) -2-нитрофенокси] -етил} диметиламин (Стъпка А) беше хидрогениран в H_2 атмосфера, за да даде {2- [4- (трет.-бутил) -2-аминофенокси] -етил } диметиламин, използван в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване.

Стъпка С: Получаване на N- {2- [2- (диметиламино) етокси] -5- (трет.-
бутил) фенил} {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид

Съединението с това название беше получено от {2- [4- (трет.-
бутил) -2-аминофенокси] -етил} диметиламин (Стъпка В) чрез метода,
описан в Пример 82. MS (ES+) : 448 (M+H) ; (ES-) : 446 (M-H). Изчислено
за $C_{26}H_{33}N_5O_2$: 447,26.

Пример 125



**N- [4- (трет.-Бутил) -3- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-
пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид**

Стъпка А: Получаване на 1- [2- (трет.-бутилфенил) -4-метилпиперазин

Смес от 2-трет.-бутиланилин (5,4 g) и N-метилбис (2-хлороетил)
амин хидрохлорид (7 g) и K_2CO_3 (5 g) в NaI (2 g) в диглим (150 ml) беше
нагрявана при 170°C в продължение на 8 h. Реакцията беше
филтрирана и филтратът беше изпарен във висок вакуум. Остатъкът
беше размесен с EtOAc (200 ml) и H_2O (200 ml) и двукратно екстрахиран
с EtOAc. Комбинираният органичен пласт беше промит със солен
разтвор, подсушен над Na_2SO_4 и изпарен, за да даде суров 1- [2- (трет.-
бутилфенил) -4-метил-пиперазин, който беше използван в следващата
стъпка без по-нататъшно пречистване.

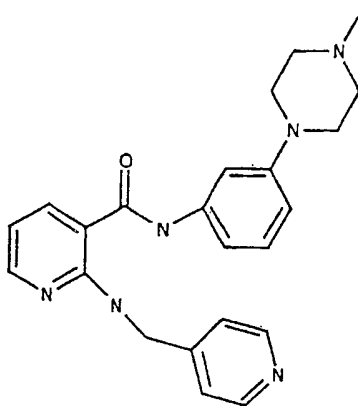
Стъпка В: Получаване на 1- [2- (трет.-бутил) -5-аминофенил] -4-метилпиперазин

Суровият 1- [2- (трет.-бутилфенил) -4-метилпиперазин (260 mg, Стъпка А) беше разбъркван с H_2SO_4 (3 ml) при 0°C и HNO_3 (1,2 ml) беше добавен бавно към реакцията. Реакцията беше затоплена до СТ, разбърквана в продължение на 30 min, изсипана върху лед и бавно обработена с основа - K_2CO_3 . Разтворът беше екстрахиран три пъти с EtOAc, промит с H_2O , после със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 и изпарен при понижено налягане. Остатъкът беше пречистен чрез колонна хроматография, при което се получи 1- [2- (трет.-бутил) -5-нитрофенил] -4-метилпиперазин (260 mg), който беше хидрогениран в H_2 атмосфера, за да даде 1- [2- (трет.-бутил) -5-аминофенил] -4-метилпиперазин.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (трет.-Бутил) -3- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаимид

Съединението с това название беше получено от 1- [2- (трет.-бутил) -5-аминофенил] -4-метилпиперазин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82. MS (ES+) : 459 (M+H) ; (ES-) : 457 (M-H). Изчислено за $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$: 458,28.

Пример 126



N- [3- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

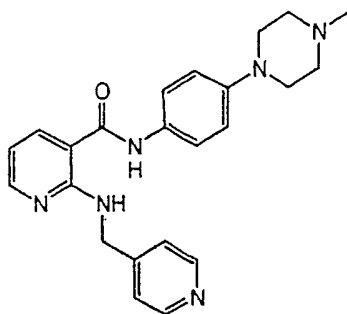
Стъпка А: Получаване на 3- (4-метилпиперазинил) фениламин

Междинното съединение беше синтезирано аналогично от 3-нитроанилин чрез метода, описан в Пример 130.

Стъпка В: Получаване на N- [3- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 3- (4-метилпиперазинил) фениламин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 82. MS (ES+) : 403 (M+H) ; (ES-) : 401 (M-H). Изчислено за $C_{23}H_{26}N_6O$: 402,22.

Пример 127



N- [4- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } формаид

Стъпка А: Получаване на 4 -метил -1 - (4-нитрофенил) пиперазин

1-Флуоро-4-нитробензен (3,0 g, 0,021 mmol) и 1-метилпиперазин (6,98 ml, 0,63 mol) бяха комбинирани и нагрявани без разтворител при 90°C в продължение на 48 h. След охлаждане до СТ резултатното кафяво масло се втвърди. Суровият материал беше пречистен чрез рекристализиране от смеси EtOAc/Хексан, за да остане съединението с горепосоченото название като оранжево твърдо тяло (3,59 g). MS : (ES⁺) 222 (M + 1)⁺ ; (ES⁻) : 220 (M - 1)⁻ . Изчислено за C₁₁H₁₅N₃O₂ : 221,12.

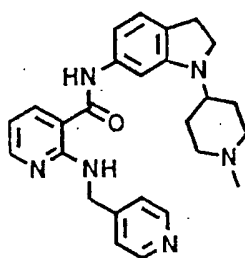
Стъпка В: Получаване на 4-метил-1- (4-аминофенил) пиперазин

4-Метил-1- (4-нитрофенил) пиперазин (2,0 g, 9 mmol, Стъпка А) и 10 % Pd/C (200 mg) бяха прибавени към EtOH/MeOH (1 : 1) (50 ml) при СТ. Реакцията беше разбърквана в H₂ атмосфера (с помощта на балон) до следващия ден. Сместа беше филтрирана през пробка от Celite® и филтратът беше концентриран при понижено налягане, при което желаното съединение остана във вид на светложълто масло. Материалът беше използван в следващата реакция без пречистване. MS : (ES⁺) 192 (M + 1)⁺ ; (ES⁻) : 190 (M - 1)⁻ . Изчислено за C₁₁H₁₇N₃ : 191,14.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } формаамид

Съединението с това название беше получено от 4-метил-1- (4-аминофенил) пиперазин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82.
MS (ES+) : 403 (M+H) ; (ES-) : 401 (M-H).- Изчислено за $C_{23}H_{26}N_6O$: 402,22.

Пример 128



N- [1- (1-Метил- (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаамид

Стъпка А: Получаване на 1- (1-метил (4-пиперидил)) -6-нитроиндолин

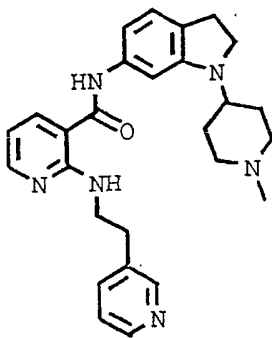
6-Нитроиндолин (5 g) беше разтворен в 200 ml дихлороетан, към сместа беше прибавен N-метил-4-пиперидон (5 g), а след това 12 g $NaBH(OAc)_3$ и 1 ml ледена $AcOH$. Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. Към реакционната смес беше прибавен наситен разтвор на $NaHCO_3$ (200 ml) и тя беше разбърквана в продължение на 1 h. Резултантната смес беше сепарирана чрез сепарационна фуния, органичният пласт беше екстрахиран веднъж с наситен разтвор $NaHCO_3$ и веднъж със солена разтвор. Резултантният органичен пласт беше подсушен над $MgSO_4$, филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 2 : 1, $EtOAc$: $MeOH$, при което се получи оранжево масло. MS : 262 (M+1). Изчислено за $C_{14}H_{19}N_3O_2$: 261,32.

Стъпка В: Получаване на 1- (1-метил-4-пиперидил) индолин-6-иламин

1- (1-Метил (4-пиперидил)) -6-нитроиндолин (3 г, Стъпка А) беше разтворен в 100 ml MeOH и сместа беше барбутирана с N₂ в продължение на 10 min. Беше прибавен 10 % Pd/C (200 mg) и сместа беше разбърквана под H₂ до следващия ден. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум, при което се получи светложълто масло. MS : 232 (M+1). Изчислено за C₁₄H₂₁N₃ : 231,34.

Стъпка С: Получаване на N- [1- (1-метил (4-пиперидил)) индолин-6-ил]{2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаимид

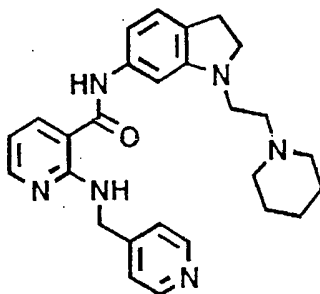
Съединението с това название беше получено от 1- (1-метил-4-пиперидил) индолин-6-иламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82. MS : 443 (M+1). Изчислено за C₂₆H₃₀N₆O : 442,56.

Пример 129

N- [1- (1-Метил- (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(2- (3-пиридил) етил) amino] (3-пиридил) } карбоксаимид

MS: 457 (M+1). Изчислено за C₂₇H₃₂N₆O: 456,58.

Пример 130



N- [1- (2-Пиперидилетил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилетил) amino] - (3 -пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 1- (6-нитроиндолинил) -2-пиперидилетан-1-он

6-Нитроиндолин (2,5 g) беше разтворен в 200 ml CH_2Cl_2 , и веднага след това беше прибавен DIEA (2,5 g). Сместа беше охладена до 0°C в ледена баня. Хлороацетил хлорид (1,7 g) в 20 ml CH_2Cl_2 беше добавен на капки към сместа в течение на 10 min и сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. Сместа беше екстрахирана веднъж с наситен разтвор на NaHCO_3 и веднъж със солен разтвор, резултантният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 3 : 2 Хексан : EtOAc, при което се получи жълто масло (1,4 g), което беше прибавено към пиперидин (5 ml), след което беше прибавен и NaI (100 mg). Сместа беше нагрявана при 70°C до следващия ден, после концентрирана във вакуум и екстрахирана между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO_3 , органичният пласт беше промит със солен разтвор, резултантният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 9 : 1 EtOAc : MeOH, при което се получи жълто масло. MS : 290 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: 289,33.

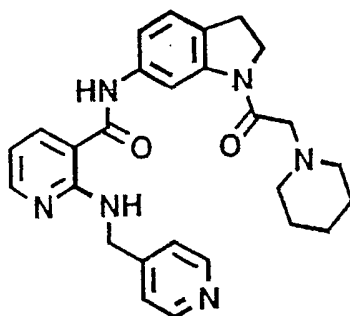
Стъпка В: Получаване на 1- (2-пиперидилетил) индолин-6-иламин

1- (6-Нитроиндолинил) -2-пиперидилетан-1-он (1,6 g, Стъпка А) беше разтворен в 100 ml MeOH, сместа беше барбутирана с N₂ в продължение на 10 min. Беше добавен 10 % Pd/C (200 mg) и сместа беше разбърквана под H₂ до следващия ден. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум, при което се получи жълто твърдо тяло. 400 mg бяха разтворени в 20 ml безводен THF, на капки бяха добавени 5 ml разтвор боран-THF (1 M) и сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. Сместа беше охладена рязко с MeOH, бяха добавени 100 mg NaOH и беше нагривано при 70°C в продължение на 30 min. Резултантната смес беше концентрирана във вакуум и екстрахирана между EtOAc и наситен разтвор на NaHCO₃, органичният пласт беше промит със солен разтвор, резултантният органичен пласт беше подсушен над MgSO₄, филтриран и концентриран във вакуум, при което се получи жълто масло. MS : 246 (M+1). Изчислено за C₁₅H₂₃N₃ : 246,36.

Стъпка С: Получаване на N- [1- (2-пиперидилетил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 1- (2-пиперидилетил) индолин-6-иламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82. MS : 457 (M+1). Изчислено за C₂₇H₃₂N₆O : 456,58.

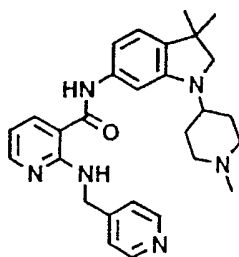
Пример 131



N- [1- (2-пиперидилацетил) индолин-6-ил] {2-[(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : 471 (M+1). Изчислено за $C_{27}H_{30}N_6O_2$: 470, 57.

Пример 132



N- [3,3-Диметил-1- (1-метил (пиперид-4-ил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на N- (2-бромо-5-нитрофенил) ацетамид

2-Бромо-5-нитроанилин (10 g) беше разтворен в 500 ml CH_2Cl_2 , към сместа беше добавен DIEA (6,6 g), а после и DMAP (100 mg). Сместа беше охладена до 0°C в ледена баня. Към реакционната смес беше добавен на капки ацетил хлорид (4 g в 50 ml CH_2Cl_2), след което сместа беше разбърквана при СТ в течение на 3 h, екстрахирана веднъж с наситен разтвор на $NaHCO_3$ и веднъж със солена разтвор, резултатният

органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен посредством флеш хроматография върху силикагел с 1 : 1 EtOAc : Хексан до 100 % EtOAc, при което се получи N- (2-бромо-5-нитрофенил) ацетамид във вид на бяло твърдо тяло. MS: 258 (M-1). Изчислено за $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$: 259,06.

Стъпка В: Получаване на N- (2-бромо-5-нитрофенил) -N- (2-метилпроп-2-енил) ацетамид

Суспензия от 2 g NaH (95 % на прах) в безводен DMF (100 ml) беше охладена до -78°C , N- (2-бромо-5-нитрофенил) ацетамид (7 g, Стъпка А) в сух DMF (50 ml) беше прибавен към сместа в N_2 атмосфера. След това сместа беше затоплена до 0°C и към нея беше прибавен 3-бромо-2-метилпропен (7,3 g в 20 сух DMF). Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. На следващата сутрин сместа беше пресипана в контейнер с лед и екстрахирана между наситен разтвор на NaHCO_3 и EtOAc. Резултантният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 7 : 2 Хексан : EtOAc, при което съединението с това название се получи във вид на жълта гума. MS: 314 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 313,15.

Стъпка С: Получаване на 1- (3,3-диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил) етанон

N- (2-Бромо-5-нитрофенил) -N- (2-метилпроп-2-енил) ацетамид (4,5 g, Стъпка В) беше разтворен в безводен DMF (50 ml), бяха добавени тетраетил-амониев хлорид (2,5 g), натриев формиат (1,2 g), NaOAc (3 g) и резултантната смес беше барбутирана с N_2 газ в продължение на 10 min. Беше добавен $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (350 mg) и сместа беше нагрявана при 80°C в N_2 атмосфера до следващия ден. След като сместа беше концентрирана във вакуум, тя беше разделена между наситен разтвор

на NaHCO_3 и EtOAc , резултатният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 2 : 1 Хексан : EtOAc , при което съединението с това название се получи като жълта гума. MS : 235 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 234,25.

Стъпка D: Получаване на 3,3- диметил-6-нитроиндолин

1- (3,3-Диметил-6-нитро-2,3-дихидро-индол-1-ил) етанон (1,8 g, Стъпка C) беше разтворен в EtOH (50 ml), беше добавена 12N HCl (50 ml) и резултатната смес беше нагрявана при 70°C до следващия ден. След като сместа беше концентрирана във вакуум, тя беше разделена между наситен разтвор на NaHCO_3 и EtOAc , резултатният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум, при което се получи жълто твърдо тяло. MS : 193 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 192,21.

Стъпка E: Получаване на 3,3-диметил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -6- нитро-2,3-дихидро-1H-индол

3,3-Диметил-6-нитроиндолин (0,8 g) беше разтворен в CH_2Cl_2 (50 ml), към сместа беше добавен N-метил-4-п иперидон (1 g), а след това 2,5 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и ледена AcOH (1 ml). Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден. Към реакционната смес беше добавен наситен разтвор на NaHCO_3 (50 ml) и тя беше разбърквана в продължение на 1 h. Резултатната смес беше сепарирана чрез сепарационна фуния, органичният пласт беше екстрахиран веднъж с наситен разтвор на NaHCO_3 и веднъж със солена разтвор, резултатният органичен пласт беше подсушен над MgSO_4 , филтриран и концентриран във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 9 : 1 EtOAc : MeOH , при което съединението с

горепосоченото название се получи като оранжево на цвят масло. MS : 290 (M+1). Изчислено за $C_{16}H_{23}N_3O_2$: 289,37.

Стъпка F: Получаване на 3,3-диметил-1- (1-метил (4-пиперидил))

индолин-6-иламин

3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -6-нитро-2,3-дихидро-1H-индол (600 mg, Стъпка E) беше разтворен в MeOH (20 ml), сместа беше барбутирана с H_2 в продължение на 10 min. Беше прибавен 10 % Pd/C (100 mg) и сместа беше разбърквана под H_2 до следващия ден. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум, при което съединението с горното название се получи във вид на масло. MS : 260 (M+1). Изчислено за $C_{16}H_{25}N_3$: 259,39.

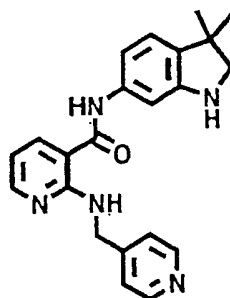
Стъпка G: Получаване на N- [3,3-диметил-1- (1-метил (4-пиперидил))

индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) }

карбоксаמיד

Съединението с това название беше получено от 3,3-диметил-1- (1-метил (4-пиперидил)) индолин-6-иламин (Стъпка E) чрез метода, описан в Пример 82. MS : 471 (M+1). Изчислено за $C_{28}H_{34}N_6O$: 470,61.

Пример 133



N- (3,3-Диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 1-ацетил-6-амино-3,3-диметилиндолин

1-Ацетил-3,3-диметил-6-нитроиндолин (250 mg) беше разтворен в MeOH (20 ml), сместа беше барбутирана с H₂ в продължение на 10 min. Беше добавен 10 % Pd/C (50 mg) и сместа беше разбърквана под H₂ до следващия ден. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум. Суровият материал беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел с 1 : 1 EtOAc/CH₂Cl₂, при което съединението с горното название се получи във вид на бял кристален материал. MS : 205 (M+1). Изчислено за C₁₂H₁₆N₂O : 204,27.

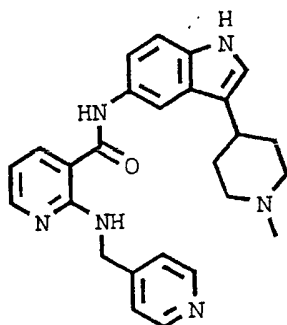
Стъпка В: Получаване на N- (1-ацетил- 3,3-диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 1-ацетил-6-амино-3,3-диметилиндолин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 82.

Стъпка С: Получаване на N- (3,3-диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид

Съединението с това название беше получено от N- (1-ацетил- 3,3-диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид (Стъпка В) чрез метода за деацилиране, описан в Пример 993. MS : 374 (M+1). Изчислено за $C_{22}H_{23}N_5O$: 373,45.

Пример 134



N- [3- (1-Метил- (4-пиперидил)) индол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид

Стъпка А: Получаване на 3- (1-метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-ил) - 5-нитро-1Н-индол

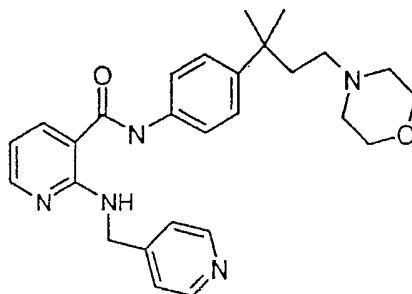
5-Нитроиндол (2,6 g) беше разтворен в безводен MeOH (100 ml) и веднага след това бяха прибавени N-метил-4-пиперидон (5 g) и NaOMe на прах (5 g). Сместа беше нагрявана до кипене с обратен хладник под N_2 до следващия ден. Сместа беше концентрирана във вакуум. Суровият материал беше разделен между наситен разтвор на $NaHCO_3$ и EtOAc, резултантният органичен пласт беше подсушен над $MgSO_4$, филтриран и концентриран във вакуум, при което се получи жълто твърдо тяло. То беше промито с EtOAc (5 ml) и MeOH (2 ml), при което съединението с горното название се получи във вид на яркочълто твърдо тяло. MS: 258 (M+1). Изчислено за $C_{14}H_{15}N_3O_2$: 257,29.

Стъпка В: Получаване на 3- (1-метил-4-пиперидил) индол-5-иламин

3- (1-Метил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-ил) -5-нитро-1Н-индол (2,7 g. Стъпка А) беше разтворен в MeOH (50 ml), сместа беше барбутирана с H_2 в продължение на 10 min. Беше прибавен 10 % Pd/C (150 mg) и сместа беше разбърквана под H_2 до следващия ден. Сместа беше филтрирана през Celite®, концентрирана във вакуум, при което се получи 3- (1-метил-4-пиперидил) индол-5-иламин във вид на жълто масло. MS : 230 (M+1). Изчислено за $C_{14}H_{19}N_3$: 229,32.

Стъпка С: Получаване на N- [3- (1-метил- (4-пиперидил)) индол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 3- (1-метил-4-пиперидил) индол-5-иламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82. MS : 441 (M+1). Изчислено за $C_{26}H_{28}N_6O$: 440,54.

Пример 135

N- (4- (1,1-Диметил-3-морфолин-4-илпропил) фенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на метил 2-метил-2- (4-нитрофенил) пропионат

Към разбъркван разтвор от 2- (4-нитрофенил) -пропионова киселина (9 g, 46 mmol) в MeOH (300 ml) беше прибавена HCl (4M в диоксан. 11,5 ml, 46 mmol). Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден и охладена рязко с воден $NaHCO_3$. Сместа беше

екстрахирана с EtOAc. Органичният пласт беше подсушен над MgSO_4 , изпарен при понижено налягане и към частичната утайка в THF (100 ml) при 0°C беше прибавен NaH (1,66 g, 41,5 mmol). Сместа беше разбърквана при СТ в продължение на 1 h и беше прибавен MeI (2,58 g, 41,5 mmol). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден и беше охладена рязко с H_2O . Сместа беше екстрахирана с EtOAc, органичният пласт беше подсушен над MgSO_4 , изпарен при понижено налягане, за да даде съединение с горното название, което беше използвано в следващата стъпка без по-нататъшно пречистване. Изчислено за $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 223,08.

Стъпка В: Получаване на 2-метил-2- (4-нитро-фенил) -пропан-1-ол

Към разбъркван разтвор от метил 2-метил-2- (4- нитрофенил) пропионат (5,32 g, 23,8 mmol, Стъпка А) в THF (200 ml) при 0°C беше добавен разтвор от BH_3 1M в THF (25,8 ml, 45,8 mmol). Реакцията беше разбърквана при СТ до следващия ден и охладена рязко с MeOH. THF беше изпарен при понижено налягане и остатъкът беше разреден в EtOAc и беше добавен воден 1M HCl. Сместа беше екстрахирана с EtOAc, органичният пласт беше подсушен над MgSO_4 и изпарен при понижено налягане. Продуктът беше пречистен посредством флеш хроматография с използване на 40 % EtOAc/хексан, за да даде съединението с горното название във вид на жълто твърдо тяло.

Стъпка С: Получаване на 2-метил-2- (4-нитро-фенил) -пропионалдехид

Към разбъркван разтвор от алкохол (2,08 g, 10,8 mmol, Стъпка В) при 0°C в CH_2Cl_2 бяха прибавени NMO (1,9 g, 16,1 mmol), зеолит 4A и ТРАР (76 mg, 0,2 mmol). Реакцията беше разбърквана в продължение на 1 h и беше филтрирана върху силикагел подложка. Разтворителят беше изпарен при понижено налягане. Суровият алдехид беше използван без по-нататъшно пречистване в следващата стъпка.

Стъпка D: Получаване на 3-метил-3- (4-нитрофенил) бутан-1-алдехид

Към суспензия от метоксиметилтрифенил-фосфониев хлорид (6,4 g, 18,6 mmol) в THF (150 ml) беше прибавен разтвор от KHMDS 0,5 M в толуен (37 ml, 18,5 mmol). Сместа беше разбърквана в продължение на 30 min и беше добавен суровият алдехид (Стъпка C). Реакцията беше разбърквана при СТ в продължение на 1 h и охладена рязко с H₂O. Сместа беше екстрахирана с EtOAc, подсушена и изпарена при понижено налягане. Беше добавен Et₂O и образуваният се преципитат беше филтриран върху силикагел подложка (изплакнат с 40 % EtOAc-хексан). Разтворителят беше отстранен и суровият продукт беше разтворен в CH₂Cl₂. Беше добавен разтвор от TFA-H₂O (1 : 1, 10 ml) и реакцията беше разбърквана в продължение на 2 h при СТ. Беше прибавян воден NaHCO₃ докато стойността на pH беше доведена до 7 и остатъкът беше екстрахиран с CH₂Cl₂. Органичният пласт беше подсушен, филтриран и изпарен. Суровото съединение беше пречистено чрез флеш хроматография (40 % EtOAc-хексан), при което съединението с горното название се получи във вид на жълто масло. Изчислено за C₁₁H₁₃NO₃ : 207,09.

Стъпка E: Получаване на 4- [3-метил-3- (4-нитро-фенил) -бутил] -морфолин

Към разбъркван разтвор от 3-метил-3- (4-нитрофенил) бутан-1-алдехид (509 mg, 2,4 mmol, Стъпка D) и морфолин (0,21 ml, 2,4 mmol) в THF (30 ml) беше прибавен NaBH(OAc)₃ (0,73 g, 3,4 mmol). Сместа беше разбърквана при СТ до следващия ден и промита с 1M HCl. Беше добавен CH₂Cl₂ и пластовете бяха разделени. Водният пласт беше обработен с основа до достигане на pH 9 с използване на 1M NaOH и екстрахиран с CH₂Cl₂. Този органичен пласт беше подсушен и изпарен, при което се получи морфолино съединението. Изчислено за C₁₅H₂₂N₂O₃ : 278,16.

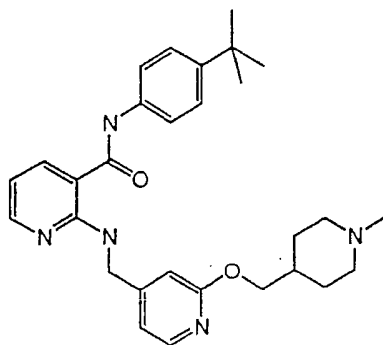
Стъпка F: Получаване на 4- (1,1-диметил-3-морфолин-4-илпропил) фениламин

Към разтвор от 4- [3-метил-3- (4-нитро-фенил) -бутил] -морфолин (0,50g, 1,8 mmol, Стъпка E) в THF (40 ml) беше добавен AcOH (1,97 mmol, 34,5 mmol), а веднага след това цинк (9,1 g, 137 mmol). Сместа беше разбърквана в продължение на 1 h и филтрирана през Celite®. Сместа беше разрежена с H₂O и воден NaHCO₃ и THF беше изпарен. Утайката беше екстрахирана с EtOAc, подсушена и изпарена, за да даде междинното съединение с това название. Изчислено за C₁₅H₂₄N₂O : 248,19.

Стъпка G: Получаване на N- [4- (1,1-диметил-3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 4- (1,1-диметил-3-морфолин-4-илпропил) фениламин (Стъпка F) чрез метода, описан в Пример 82. MS : 460,0 (M+1). Изчислено за C₂₇H₃₃N₅O₅ : 459,60.

Пример 136



N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [({2- [(1-метил (4-пиперидил)) -метокси] (4-пиридил) } метил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 4-хидроксиметил-1-метилпиперидин

Към разтвор от 4-пиперидилметанол (1,0 g, 8,7 mmol) и HCHO (2 ml, 25 mmol, 37 % в H₂O) в CH₃CN беше добавен NaCNBH₃ (0,5 g, 12,5 mmol). Резултантната смес беше разбърквана в продължение на 1 h и филтрирана. Филтратът беше концентриран и остатъкът беше дестилиран (105°C, 40 torr), за да даде междинното съединение с това название.

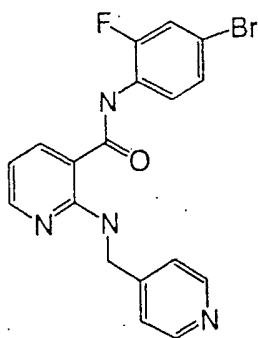
Стъпка В: Получаване на {2- [(1-метил-4-пиперидил) метокси] -4-пиридил} метиламин

Към суспензия от NaH (0,44 g, 12,7 mmol, 60 % в минерално масло) в DMF (25 ml) беше прибавен разтвор от алкохол (1,1 g, 8,5 mmol, Стъпка А) в 3 ml DMF. След 20 min беше прибавен разтвор от 2-хлоро-4-цианопиридин (1,2 g, 8,5 mmol) в 2 ml DMF. Резултантната смес беше разбърквана в продължение на 2 h, разреждана с CH₂Cl₂ и промита двукратно с H₂O. Органичният пласт беше подсушен над Na₂SO₄ и концентриран, за да даде 2- [(1-метил-4-пиперидил) метокси-(пиридин-4-карбонитрил, който беше хидрогениран при нормални условия, при което се получи междинното съединение с горното название. MS (ES⁺) : 236 (M+H)⁺. Изчислено C₁₃H₂₁N₃O : 235,33.

Стъпка С: Получаване на N- [4- (трет.-бутил) фенил] {2- [({2- [(1-метил (4-пиперидил)) -метокси] (4-пиридил) } метил) amino] (3-пиридил) } карбоксаимид

Съединението с това название беше получено от {2- [(1-метил-4-пиперидил) метокси] -4-пиридил} метиламин (Стъпка В) чрез метода, описан в Пример 82. MS (ES⁺) : 488 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 486 (M-H)⁻. Изчислено C₂₉H₃₇N₅O₂ : 487,64.

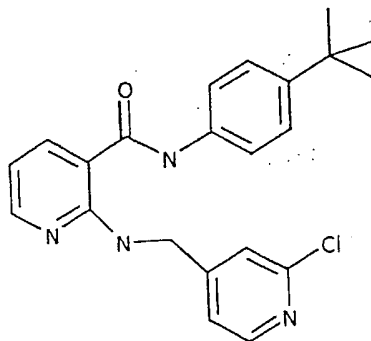
Пример 137



N- (4-Брмо-2-флуорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS (ES+) : 402 (M+H)⁺ ; (ES-) : 400. Изчислено C₁₈H₁₄BrFN₄O : 401,238.

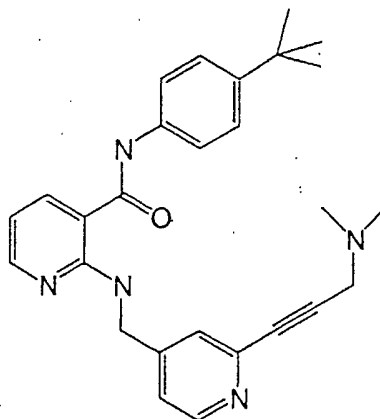
Пример 138



N- [4- (трет.-Бутил) фенил] (2- { [(2-хлоро (4-пиридил)) метил] амино} (3-пиридил)) карбоксамид

MS (ES+) : 395 (M+H)⁺ ; (ES-) : 393 (M-H)⁻ . C₂₂H₂₃ClN₄O : 394,90.

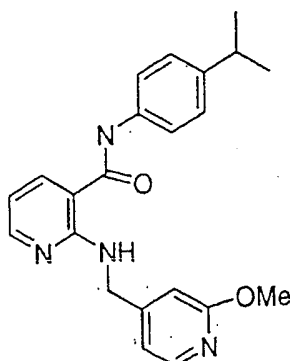
Пример 139



{2- [({2- [3- (Диметиламино) проп-1-инил] (4-пиридил) } метил) амино] (3-пиридил) }-N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксамид

Смес от N- [4- (трет.-бутил) фенил] (2- { [(2-хлоро (4-пиридил)) метил] амино} (3-пиридил)) карбоксамид (0,15 g, 0,38 mmol, Пример 139), 1-диметиламино-2-пропин (62 mg, 0,76 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 mg, 0,0019 mmol) и CuI (7 mg, 0,019 mmol) в 1 ml TEA беше нагряван при 100°C в херметически затворена епруветка в продължение на 3 h. Резултантната смес беше филтрирана над Celite®. Филтратът беше концентриран и утайката беше пречистена чрез подготвителна високоефективна течна хроматография (обратна фаза), за да даде съединението с горепосоченото название. MS (ES⁺) : 442 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 440 (M-H)⁻ . Изчислено $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$: 441,58.

Пример 140



(2- { [(2-Метокси (4-пиридил)) метил] amino} (3-пиридил)) -N- [4- (метилетил) фенил] карбоксамид

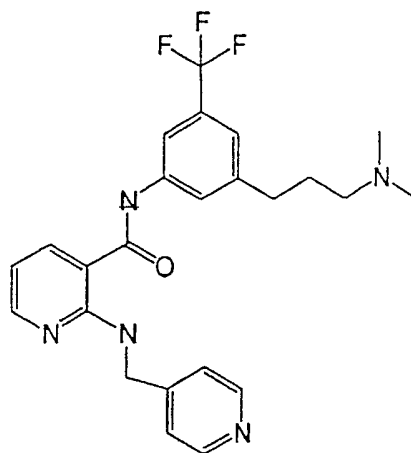
Стъпка А: Получаване на (2-метокси-4-пиридил) метиламин

Разтвор от 2-метоксиизоникотинилкарбоксамид (1,0 g, 6,5 mmol) и BH_3 -THF комплекс (35 mmol) в 35 ml THF беше разбърквана при СТ в продължение на 16 h. Реакцията беше охладена рязко чрез прибавяне на MeOH и резултантната смес беше концентрирана. Остатъкът беше разреден с 1N воден NaOH и CH_2Cl_2 . Органичният пласт беше сепариран, подсушен над Na_2SO_4 и концентриран.

Стъпка В: Получаване на (2- { [(2-метокси (4-пиридил)) метил] -амино} (3-пиридил)) -N- [4- (метилетил) фенил] карбоксамид

Съединението с това название беше получено от (2-метокси-4-пиридил) метиламин (Стъпка А) чрез метода, описан в Пример 82. MS (ES⁺) : 377 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 375 (M-H)⁻ . Изчислено $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$: 376,46.

Пример 141



N- {3- [3- (Диметиламино) пропил] -5- (трифлуорометил) фенил} - {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид

Стъпка А: Получаване на {3- [3-амино-5- (трифлуорометил) фенил] пропин-2-ил} диметиламин

Смес от 3-бромо-5-трифлуорометиланилин (1,4 g, 5,9 mmol), 1-диметиламино-2-пропин (1,3 ml, 0,76 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,26 g, 0,29 mmol) и CuI (114 mg, 0,60 mmol) в 10 ml TEA беше нагряван при 100°C в херметически затворена епруветка в продължение на 3 h.

Резултантната смес беше филтрирана над Celite®. Филтратът беше концентриран и утайката беше пречистена чрез подготвителна високоефективна течна хроматография (обратна фаза), при което се получи съединение с горното название. MS (ES⁺) : 243 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 241 (M-H)⁻ . Изчислено $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$: 242,24.

Стъпка В: Получаване на {3- [3-амино-5- (трифлуорометил) фенил] пропил} диметиламин

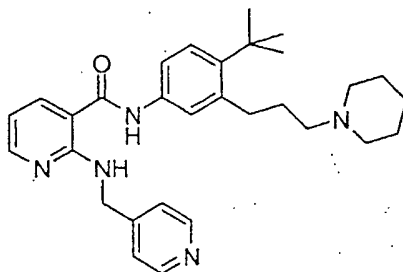
Смес от пропинил-анилина (7 g, 29 mmol, Стъпка А) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,5 g) в MeOH (250 ml) беше разбърквана под 50 psi H_2 . След 2 h резултантната смес беше филтрирана над Celite®. Филтратът беше

концентриран и утайката беше разрежена с воден 1N HCl. Водният пласт беше промит с Et₂O, направен основен с воден разтвор на 5N NaOH и екстрахиран с CH₂Cl₂. Органичният разтвор беше подсушен над NaSO₄ и концентриран, при което се получи съединението с горното название. MS (ES⁺) : 386 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 384 (M-H)⁻ . Изчислено C₁₈H₁₉ClF₃O : 385,81.

Стъпка С: Получаване на N- {3- [3- (диметиламино) пропил] -5- (трифлуорометил) фенил} - {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено чрез метода, описан в Пример 82. MS (ES⁺) : 458 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 456 (M- H)⁻ . Изчислено C₂₄H₂₆F₃N₅O : 457,497.

Пример 142



N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-пиперидилпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 1-пиперидилпроп-2-ен-1-он

Към разтвор с температура 0°C от акрилоил хлорид (4,576 g, 50,558 mmol) в 50 ml CH₂Cl₂ беше добавен на капки и много внимателно пиперидин (4,305 g, 50,558 mmol). Реакционната колба беше вентилирана по време на екзотермичното добавяне. След като

добавянето приключи, бялата каша беше разбърквана при 0°C в продължение на 40 min и при СТ в продължение на 1 h. Реакцията беше разредена със 70 ml CH_2Cl_2 и промита първо с около 60 ml 2N HCl и после с около 60 ml смес от 2N NaOH и солен разтвор. Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 . Разтворът беше изпарен, като беше нагряван във водна баня при 60°C без вакуум. Чак след като по-голямата част от разтворителя беше изпарена, разтворът беше изсушен по-нататък до бистро масло във висок вакуум при СТ в продължение на 30 min.

Стъпка В: Получаване на 1-бромо-2- (трет.-бутил)-5-нитрофенил

Br_2 (17,4 ml) беше прибавен на капки в продължение 40 min към разбърквана смес от 4-трет.-бутилнитробензен (59,5 g, 332 mmol), AgSO_4 (56,5 g, 181 mmol), H_2SO_4 (300 ml) и H_2O (33 ml) при СТ. Сместа беше разбърквана в продължение на 3 h, после изсипана върху 0,1 M $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (1 l). Твърдите частици бяха филтрирани, промити с H_2O , Et_2O и CH_2Cl_2 . Филтрираните пластове бяха сепарирани. Водната фракция беше екстрахирана с Et_2O . Комбинираните органични пластове бяха събрани заедно, подсушени над Na_2SO_4 и концентрирани във вакуум. Жълтото твърдо вещество беше разпрашено с хексани, за да даде бледожълто кристално твърдо тяло.

Стъпка С: Получаване на (2E) -3- [2- (трет.-бутил) -5-нитрофенил] -1-пиперидилпроп-2-ен-1-он

1-(трет.-бутил) -2-бромо-4-нитробензен (6,885 g, 26,674 mmol, Стъпка В), 1-пиперидилпроп-2-ен-1-он (4,827 g, 34,677 mmol, Стъпка А) и TEA (7,44 ml, 53,35 mmol) бяха разтворени в толуен (70 ml). Към този разтвор бяха добавени $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 mg, 0,267 mmol) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (617 mg, 0,5335 mmol). Сместа беше дегазирана с N_2 и нагрявана в херметически затворен съд при 120°C в продължение на 15 h.

Реакционната смес беше охладена до СТ, филтрирана и концентрирана във вакуум. Тъмното сурово масло беше прокарано през силикагел колона с 15 % до 22 % EtOAc/хексани, градиентна система, при което междинното съединение с това название се получи във вид на гъсто кехлибарено масло.

Стъпка D: Получаване на (2E)-3- [2- (трет.-бутил) -5-аминофенил] -1-пиперидилпроп-2-ен-1-он

(2E) -3- [2- (трет.-Бутил) -5-нитрофенил] -1-пиперидилпроп-2-ен-1-он (3,22 g, 10,177 mmol, Стъпка C) беше разтворен в диоксан (20 ml) и IpOH (40 ml). Към Na₂-дегазиран разтвор бяха прибавени 10 % тегловни Pd/C катализатор (2 g). Сместа беше поставена в Рагг хидрогенатор и разбърквана в продължение на 18 h под 60 psi H₂. Реакцията не беше приключила на следващия ден, затова беше продължена допълнително още 20 h с пресен катализатор. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум, при което се получи пенливо масло.

Стъпка E: Получаване на 4- (трет.-бутил) -3- (3-пиперидилпропил) фениламин

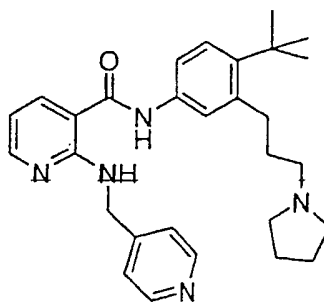
(2E) -3- [2- (трет.-Бутил) -5-аминофенил] -1-пиперидилпроп-2-ен-1-он (2,312 g, 7,619 mmol, Стъпка D) беше разтворен в THF (100 ml) при СТ. Към този разтвор беше добавен LiAlH₄ (434 mg, 11,43 mmol). След като реакционната смес престана да отделя топлина, тя беше нагрявана при кипене с обратен хладник при около 80°C в продължение на 4 h. Реакцията беше охладена до 0°C и третирана чрез капково добавяне съответно на 0,458 ml H₂O, 0,730 ml 10 % водна NaOH и 1,19 ml H₂O. Сместа беше разбърквана при СТ в продължение на 40 min. Беше добавен Na₂SO₄ (3 g) и сместа беше разбърквана в продължение на 20 min. Сместа беше филтрирана през Celite® и концентрирана във вакуум. Суровият материал беше прокаран през силикагел колона с

градиентна система от 95 : 5 до 90 : 10 CH_2Cl_2 : MeOH, при което съединението с това название се получи във вид на гъсто кехлибарено масло.

Стъпка F: Получаване на N- [4 (трет.-бутил) -3- (3-пиперидилпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 4- (трет.-бутил) - 3- (3-пиперидилпропил) фениламин (Стъпка E) подобно на метода, описан в Пример 82. MS : 486,2 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$: 485,68.

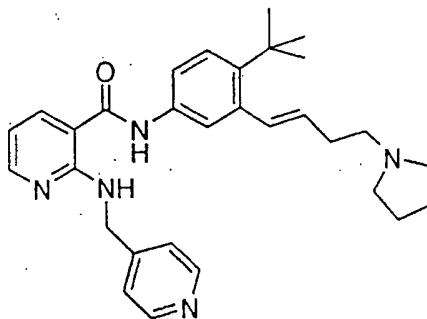
Пример 143



N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-пиролидинпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : 472,5 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}$: 471,65.

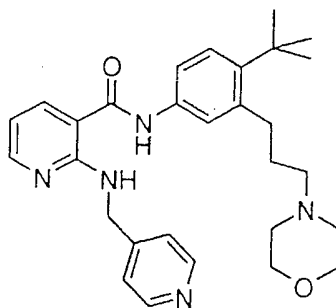
Пример 144



N- [3- ((1E) -4-Пиролидинилбут-1-енил) -4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : 484,0 (M+1). Изчислено за C₃₀H₃₇N₅O : 483,66.

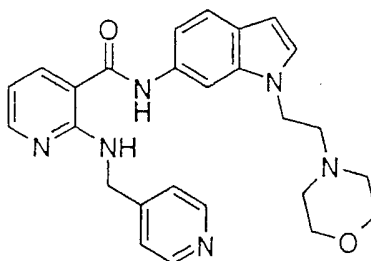
Пример 145



N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [4- пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : 488,4 (M+1). Изчислено за C₂₉H₃₇N₅O₂ : 487,65.

Пример 146



N- [1- (2-Морфолин-4-илетил) индол-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

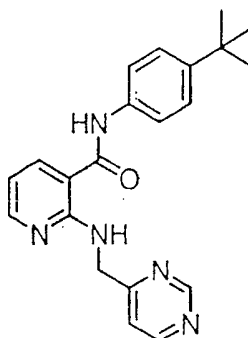
Стъпка А: Получаване на 1- (2-морфолин-4-илетил) индол-6-иламин

K_2CO_3 (5,08 g, 36,726 mmol) беше прибавен към суспензия от 6-нитроиндол (1,985 g, 12,242 mmol), 4- (2-хлороетил) морфолин хидрохлорид (2,278 g, 12,2 43 mmol) и CH_3CN (100 ml). Сместа беше нагрявана при кипене с обратен хладник в продължение на 18 h, след това охладена до СТ, филтрирана и концентрирана във вакуум. Суровият продукт беше прекаран през силикагел колона с градиент от 3 : 97 до 5 : 96 и накрая 8 : 92 MeOH : CH_2Cl_2 и след подсушаване се получи 1- (2-морфолин-4-ил-етил) -6-нитро-1H-индол, който беше хидрогениран при нормалните, вече описани условия, за да се добие съединението с горепосоченото название.

Стъпка В: Получаване на N- [1- (2-морфолин-4-илетил) индол-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 1- (2-морфолин-4-илетил) индол-6-иламино (Стъпка А) подобно на метода, описан в Пример 82. MS : 457,3 (M+1). Изчислено за $C_{26}H_{28}N_6O_2$: 456,55.

Пример 147



**N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [пиримидин-4-илметил] amino} (3-
пиридил) } карбоксамид**

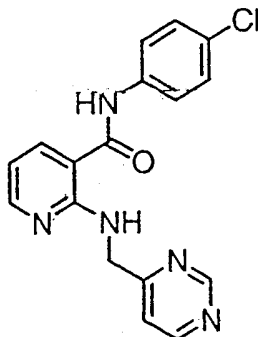
Стъпка А: Получаване на пиримидин-4-ил формалдехид

Пиримидин-4-ил формалдехид беше получен от 4-метил пиримидин в съответствие с обясненията, описани в М. С. Liu et al., J. Med. Chem., 1995, 38 (21), 4234-4243.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(пиримидин-4-
илметил) amino] (3-пиридил) }-карбоксамид

Съединението с това название беше получено от пиримидин-4-ил формалдехид (Стъпка А) подобно на метода, описан в Пример 82. MS (ES+) : 362 (M+H) ; (ES-) : 360 (M-H). Изчислено за C₂₁H₂₃N₅O : 361,19.

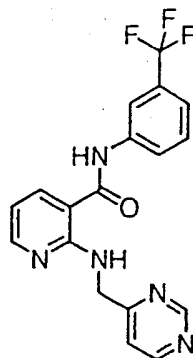
Пример 148



**N- (4-Хлорофенил) {2- [(пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) }
карбоксамид**

MS (ES+) : 340 (M+H) ; (ES-) : 338 (M-H). Изчислено за $C_{17}H_{14}ClN_5O$:
339,09.

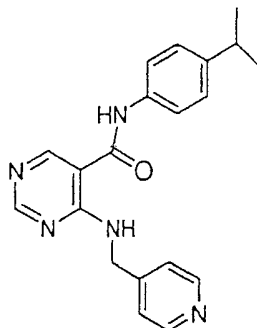
Пример 149



**{2- [(Пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) -N- [3-
(трифлуорометил) фенил] карбоксамид**

MS (ES+) : 374 (M+H) ; (ES-) : 372 (M-H). Изчислено за $C_{18}H_{14}F_3N_5O$:
373,12.

Пример 150



N- [4- (Изопропил) фенил] {4- [(4-пиридилметил) амино] пиримидин-5 -ил} карбоксамид

Стъпка А: Получаване на етил 2-метилтио-4- [бензиламино] пиримидин-5-карбоксилат

Разтвор от етил 4-хлоро-2-метилтио-пиримидин-5-карбоксилат (2,8 g, 12,2 mmol) и 4-аминометилпиридин (1,24 ml, 12,2 mmol) в EtOH (20 ml) беше нагряван при 70°C в продължение на 2 h. Резултантната суспензия беше концентрирана и остатъкът беше пречистен чрез SiO₂ хроматография, при което се получи етил 2-метилтио-4- [бензиламино] пиримидин-5-карбоксилат. MS (ES⁺) : 305 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 303 (M-H)⁻ . Изчислено C₁₅H₁₇N₃O₂S : 303,38.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (изопропил) фенил] {2-метилтио-4- [(4-пиридилметил) амино] пиримидин-5-ил} карбоксамид

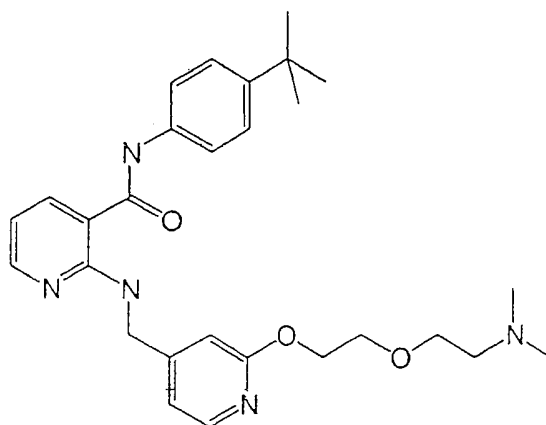
Към разтвор от етил 2-метилтио-4-[бензиламино] -пиримидин-5-карбоксилат (0,1 g, 0,3 mmol, Стъпка А) в EtOH (3 ml) беше добавен 1 ml от воден разтвор на 1N NaOH. Резултантната смес беше разбърквана при 45°C в продължение на 2 h. Резултантната смес беше неутрализирана с воден 1N HCl и концентрирана. Към остатъка в 3 ml CH₂Cl₂ бяха добавени 4-изопропиланилин (90 mg, 0,66 mmol), HATU

(0,18 g, 0,45 mmol) и 0,5 ml TEA (0,36 g, 3,5 mmol). Резултантната смес беше разбърквана при СТ в продължение на 4 h и разреждана с CH_2Cl_2 . Органичният разтвор беше промит с H_2O , подсушен над Na_2SO_4 и концентриран. Утайката беше пречистена чрез SiO_2 хроматография, за да даде N- [4- (изопропил) фенил] {2-метилтио-4- [(4-пиридилметил) amino] пиримидин-5-ил} карбоксаид. MS (ES⁺) : 394 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 392 (M-H)⁻. Изчислено $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$: 393,51.

Стъпка С: Получаване на N- [4-(изопропил) фенил] {4- [(4-пиридилметил) amino] пиримидин-5-ил} карбоксаид

Смес от N- (4- (изопропил) фенил) {2-метилтио-4- [(4-пиридилметил) amino] пиримидин-5-ил} карбоксаид (50 mg, 0,13 mmol, Стъпка В) и Реней-Ni в EtOH (10 ml) беше нагрявана при кипене с обратен хладник в продължение на 2 h. Резултантната смес беше филтрирана и филтратът беше концентриран, при което се получи съединението с горното название. MS (ES⁺) : 348 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 346 (M-H)⁻. Изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: 347,2.

Пример 151



(2 { [(2- {2- [2- (Диметиламино) етоксид] етоксид} (4-пиридил)) метил] amino} (3-пиридил)) -N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксаид

Стъпка А: Получаване на 2- [2- (диметиламино) етокси] етокси}
пиридин-4-карбонитрил

Към DMF (30 ml) разтвор от 2- [2- (диметиламино) етокси] етан-1-ол (3,33 g, 25 mmol) беше прибавен NaH (60 % в минерално масло, 900 mg, 22,5 mmol, промит с хексан) и беше нагрявано при 50°C в продължение на 2 h. Топлият натриев алкоксиден разтвор беше прибавен към 2-хлоро-4-цианопиридин (3,12 g, 22,5 mmol) в DMF (10 ml). След прибавянето реакционната смес беше нагрявана до 70°C в продължение на 2 h, после DMF беше отстранен във вакуум. Остатъкът беше разделен между $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Органичният пласт беше промит със солен разтвор, подсушен над Na_2SO_4 и концентриран във вакуум, за да даде светложълто масло (5,6 g). MS : 236 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{C}_2$: 235,29.

Стъпка В: Получаване на (2- [2- [4- (аминометил] (2-пиридилокси)] етокси} етокси) диметиламин

2- (2- [2- (Диметиламино) етокси] етокси} пиридин-4-карбонитрил (330 mg, 1,4 mmol, Стъпка А) беше разтворен в EtOH (10 ml) заедно с TEA (2 ml) и разтворът беше суспензиран с Pd/C (10 %, 40 mg). Реакционната смес беше разбърквана до следващия ден при СТ под балон, пълен с H_2 . След махането на балона реакционната суспензия беше филтрирана през пласт от Celite®. Celite® пластът беше изплакнат с MeOH. Комбинираният филтрат беше концентриран във вакуум, при което се получи светложълто масло. MS : 240 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 239,32.

Стъпка С: Синтез на 2-флуоропиридин-3-карбоксилна киселина

Към разтвор от 2-флуоропиридин (10 g, 100 mmol) в THF (150 ml) при -78°C беше прибавен на капки LDA разтвор (2M в хептан/THF/етилбензен, 60 ml). Сместа беше разбърквана при -78°C в

продължение на 3 h след добавянето на LDA, после охладена рязко с CO_2 в твърдо състояние, подсушен с N_2 . След затопляне до СТ реакцията беше разделена между EtOAc (100 ml) и H_2O (200 ml). Водения пласт беше обработен с киселина до установяване на pH на стойност между 3 и 4 и екстрахиран с EtOAc. Органичният разтвор беше събран и промит със солен разтвор и подсушен над Na_2SO_4 . След отстраняването на разтворителя във вакуум желаното съединение беше получено във вид на кафяво масло. MS : 140 (M-H). Изчислено за $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNO}_2$: 141,10.

Стъпка D: Синтез на 2-флуоропиридин-3-карбонил хлорид

2-Флуоропиридин-3-карбоксилна киселина (7 g, Стъпка C) беше суспензирана в SOCl_2 (100 ml). След нагряване при кипене с обратен хладник в продължение на 2 h сместа стана хомогенна. Излишъкът от SOCl_2 беше отстранен във вакуум, при което желаният продукт се получи като кафяво твърдо тяло.

Стъпка E: Синтез на N- [4- (трет.-бутил) фенил] 2-флуоропиридин-3-карбоксамид

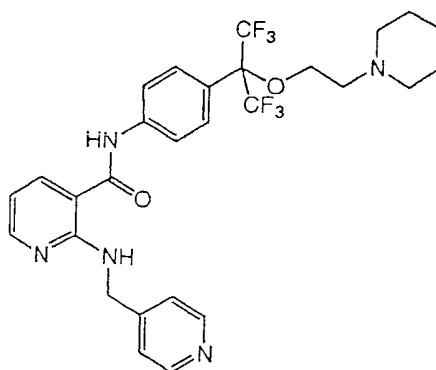
Към суспензия от 2-флуоропиридин-3-карбонил хлорид (3,2 g, 20 mmol. Стъпка D) и NaHCO_3 (4 g, 48 mmol) в CH_2Cl_2 беше прибавен на капки разтвор от 4-трет.-бутиланилин (3,0 g, 20 mmol). След добавянето суспензията беше разбърквана при СТ в продължение на 5 h. Твърдите неорганични соли бяха отстранени посредством филтриране. Филтратът беше концентриран, при което желаното съединение се получи като кафяво твърдо тяло. MS : 273 (M+H). Изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$: 272,33.

Стъпка F: Синтез на {2- [({2- [2 (2-N,N-диметиламинометокси) етокси] - 4-пиридил} метил) amino] (3-пиридил) } -N- (4-трет.-бутилфенил) карбоксамида

N- [4- (трет.-Бутил) фенил] 2-флуоропиридин-3-карбоксамида (544 mg, 2 mmol, Стъпка E) беше разтворен в пиридин (5 ml) заедно с (2- {2- [4- (аминометил) (2-пиридилокси)] етокси} етокси) диметиламин (570 mg, 2,38 mmol, Стъпка A). Реакцията беше нагрявана до 85°C в продължение на 48 h. След отстраняването на пиридина във вакуум остатъкът беше разтворен в CH_2Cl_2 и промит с NaHCO_3 (наситен воден разтвор), после със солен разтвор. След подсушаване над Na_2SO_4 CH_2Cl_2 разтворът беше концентриран във вакуум и пречистен посредством подготвителна високоефективна течна хроматография ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$: 5 %-95 % градиент), за да даде продуктът с горното название. MS : 492 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 491,63

Следните съединения (Примери 152-157) бяха синтезирани аналогично чрез метода, описан в Пример 151, освен ако специално не е описано друго. Включени са детайлизирани междинни получавания.

Пример 152



{2- [(4-Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- {4- [2,2,2-трифлуоро-1- (2-пиперидилетокси) -1- (трифлуорометил) етил] фенил} карбоксамида

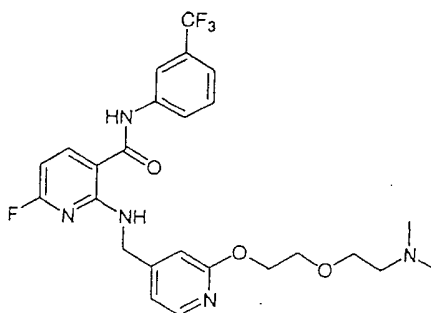
Стъпка А: Получаване на 4- [2,2,2-трифлуоро-1- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -1-трифлуорометил-етил] -фениламин

DEAD (366 mg, 2,1 mmol) беше прибавен на капки към разтвора от 2- (4-аминофенил) -1,1,1,3,3,3-хексафлуоропропан-2-ол (520 mg, 2 mmol), 2-пиперидилетан-1-ол (260 mg, 2 mmol) и PPh_3 (550 mg, 2,1 mmol) в THF (10 ml). Сместа беше разбърквана в продължение на 2 h. Реакцията беше разделена между EtOAc и воден разтвор на NaHCO_3 и органичната фаза беше промита със солен разтвор. След концентриране във вакуум органичният остатък беше пречистен чрез флеш хроматография върху силикагел, за да даде междинното съединение с това название.

Стъпка В: Получаване на (2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил)) -N- {4- [2,2,2-трифлуоро-1- (2-пиперидилетокси) -1- (трифлуорометил) етил] фенил} карбоксамид

Съединението с това название беше синтезирани чрез метода, описан в Пример 151. MS : 582 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$: 581,56.

Пример 153



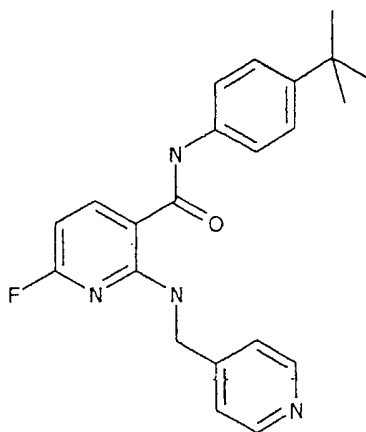
(2- { [(2- {2- [2- (Диметиламино) етокси] етокси} (4-пиридил)) метил] amino} -6-флуоро (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид

Стъпка А: Получаване на 2,6-дифлуоропиридин-3-карбонилхлорид

Съединението с това название беше получен подобно на описанието в Пример 151, Стъпка D.

Стъпка В: Получаване на (2- { [(2- (2- [2- (диметиламино) -етокси] етокси} (4-пиридил)) метил] amino} -6-флуоро (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксаид

Съединението с това название беше синтезирано чрез метода, описан в Пример 151. MS : 522 (M+1). Изчислено за $C_{25}H_{27}F_4N_5O_3$: 521,51.

Пример 154

N- [4- (*трет.*-Бутил) фенил] {6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксаид

Стъпка А: Получаване на N- (4-трет.-бутил-фенил) -2,6-дифлуоро-никотинамид

Разтвор от 2, 6-дифлуоропиридин-3-карбоксилна киселина (3,2 g, 20 mmol), *t*-бутиланилин (3,0 g, 20 mmol), HOBt (2,6 g, 20 mmol), EDAC (8 g, 40 mmol) и DIEA (8 ml) в CH_2Cl_2 (80 ml) беше разбъркван при СТ в продължение на 1 h. Сместа беше промита с воден $NaHCO_3$ и солен

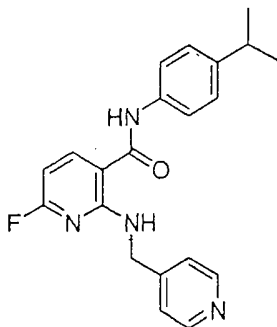
разтвор. Органичният разтвор беше подсушен над Na_2SO_4 и концентриран във вакуум. Утайката беше пречистена посредством флеш хроматография върху силикагел (Хексан : EtOAc = 4 : 1), за да даде желанния продукт под формата на светложълт люспест кристал.

Стъпка В: Получаване на N- [4- (трет.-бутил) фенил] {6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамида

Съединението с това название беше синтезирано подобно на описанието в Пример 151, с изключение на това, че то беше синтезирано при СТ. MS : 379 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$: 378,45.

Следните съединения бяха синтезирани аналогично чрез метода, описан в Пример 154. Описани са детайлизирани междинни получавания.

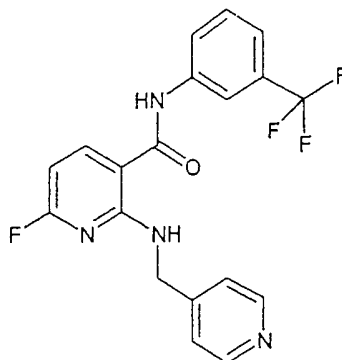
Пример 155



{6-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- [4-(изопропил) фенил] карбоксамида

MS : 365 (M+1). Изчислено за $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$: 364,42.

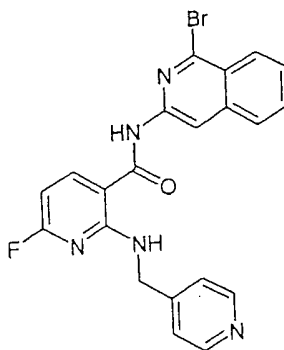
Пример 156



{6-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [3-(трифлуорометил) фенил] карбоксамид

MS : 391 (M+1). Изчислено за C₁₉H₁₄F₄N₄O : 390,34.

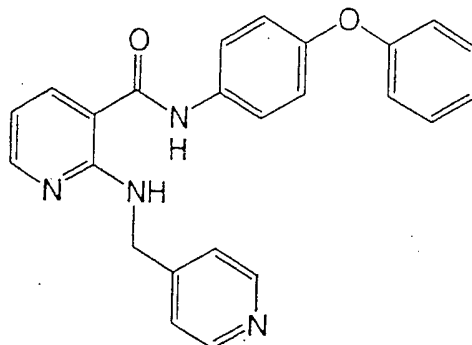
Пример 157



N- (1-Бромо (3-изохинолил)) {6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -карбоксамид

MS: 452/454 (M+1). Изчислено за C₂₁H₁₅BrFN₅O : 452,29.

Пример 158



**N- (4-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) }
карбоксамид**

Стъпка А: Получаване на (2-хлоро (3-пиридил)) -N- (4-фенокси-фенил)
карбоксамид

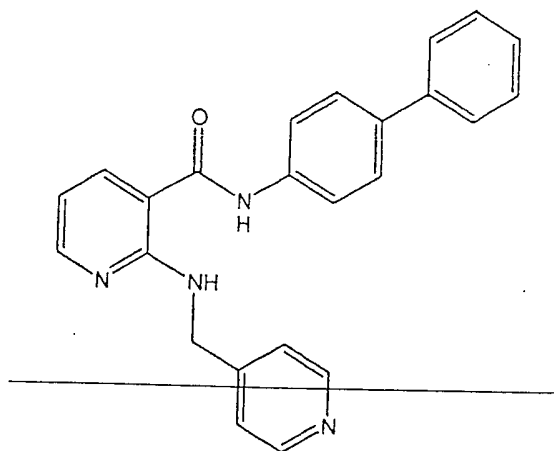
2-Хлороникотинова киселина (0,78 g, 5,0 mmol) и TEA (1,6 ml, 10,0 mmol) бяха прибавен към безводен THF (50 ml) в N₂ атмосфера при 0°C. След разбъркване в продължение на 5 min беше добавен на капки етил хлороформиат (0,54 g, 5,0 mmol) и сместа постепенно достигна до СТ в течение на период от 1 h. Беше добавен 4-Феноксианилин (0,83 g, 5,0 mmol) и сместа беше разбърквана в продължение на 14 h. Сместа беше разделена между H₂O и EtOAc. Водният пласт беше екстрахиран още два пъти с EtOAc (50 ml). Събраните органични пластове бяха после промити със солен разтвор, подсушени над Na₂SO₄ и изпарени. Резултантното кафяво масло беше използвано направо в следващата реакция без по-нататъшно пречистване. MS m/z : 325 (M + 1). Изчислено за C₁₈H₁₃ClN₂O₂ : 324,07.

Стъпка В : Получаване на N- (4-феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксаимид хидрохлорид

Амидът (0,500 g, 1,5 mmol, Стъпка А) и 4-аминометилпиридин (0,486 g, 4,5 mmol) бяха комбинирани и нагрявани без разтворител при 90°C в продължение на 48 h. След охлаждане до СТ сместа беше изсипана в наситен разтвор на NaHCO_3 и екстрахирана с EtOAc. Комбинираните органични пластове бяха промити със солен разтвор, подсушени над Na_2SO_4 и изпарени. Резултантното кафяво масло беше пречистено посредством колонна хроматография с EtOAc/хексани (2 : 1) като елуант, при което остана N- (4-феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } формаимид във вид на бистро масло. Този материал беше преобразуван директно в сол на HCl чрез разтваряне в MeOH (5 ml). След третиране с 3 еквивалента от етерен разтвор на HCl и изпаряване на разтворителя съединението с горното название остана във вид на светложълто твърдо тяло. MS (ES⁺) : 397 (M+H)⁺ ; (ES⁻) : 395 (M-H). Изчислено за $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: 396,16.

Следните съединения (Примери 159-161) бяха получени подобно на метода, описан в Пример 158.

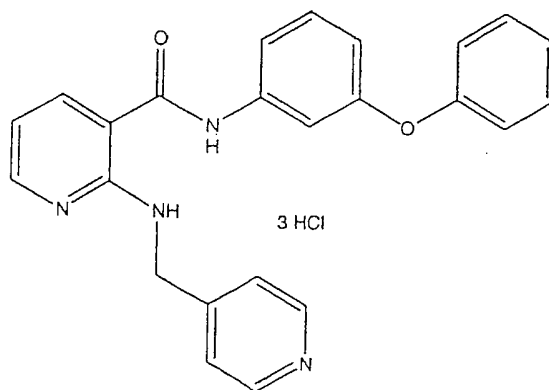
Пример 159



**N- (4-Бифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) }
карбоксамид**

MS : 381 (M+1) ; 379 (M-1). Изчислено за $C_{24}H_{20}N_4O$: 380,16.

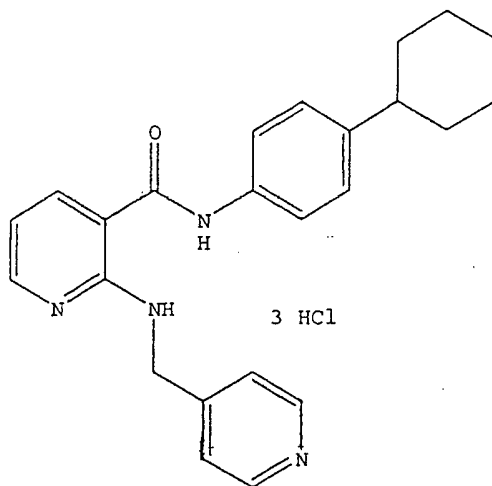
Пример 160



**N- (3-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) }
карбоксамид хидрохлорид**

MS : 397 (M+1) ; 395 (M-1). Изчислено за $C_{24}H_{20}N_4O_2$: 396,16.

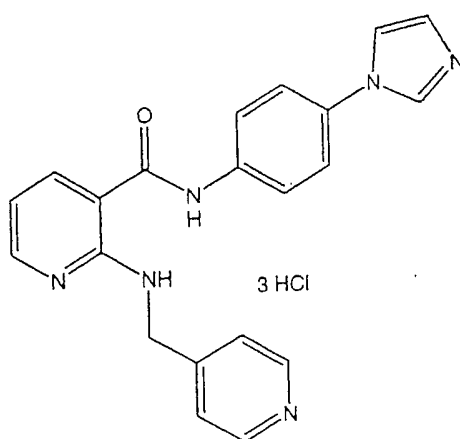
Пример 161



N- (4-Циклоhexилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : 387 (M+1) ; 385 (M-1). Изчислено за $C_{24}H_{26}N_4O$: 386,21.

Пример 162



N- (4-Имидазолил-1-илфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Стъпка А : Получаване на (2-Хлоро (3-пиридил)) -N- (4-имидазолилфенил) карбоксамид

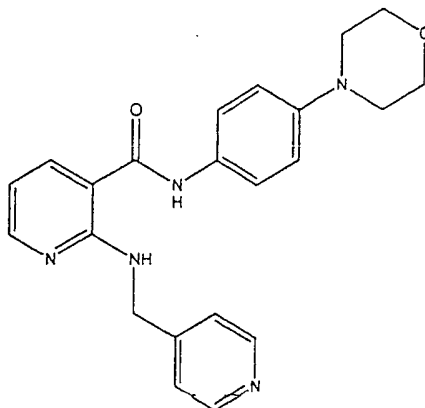
Суспензия на 4-имидазолилфениламин (15,9 mg, 0,100 mmol), полимерно-поддържан DIPEA (0,100 g, 0,362 mmol, 3,62 mmol/g концентрация) в CH_2Cl_2 (2 ml) беше третиран с разтвор от 2-хлоропиридин-3-карбонил хлорид (0,10 M, 0,200 mmol, 2,0 ml, 2,0 еквивалента) в CH_2Cl_2 . Сместа беше вортексирана при СТ в продължение на 14 h. Впоследствие излишъкът от киселинен хлорид беше отстранен чрез третиране на реакционната смес с полимер-поддържана трисаминова смола (0,100 g, 0,375 mmol, 3,75 mmol/g концентрация). Кашата беше разклащана при СТ в продължение на допълнителни 18 h. Реакционната смес беше филтрирана, изплакната с CH_2Cl_2 (1 ml) и филтратът беше концентриран при понижено налягане. Резултантното кафяво масло беше използвано направо в следващата реакция.

Стъпка В : Синтез на N- (4-имидазолилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид хидрохлорид

(2-Хлоро- (3-пиридил)) -N- (4-имидазолилфенил) -карбоксамид беше третиран с 4-аминометилпиридин (0,100 g, 0,93 mmol) и нагриван без разтворител при 120°C в продължение на 18 h. След охлаждане до СТ материалът беше пречистен посредством подготвителна високоефективна течна хроматография. Крайният продукт беше преобразуван в сол на HCl чрез разтваряне в минимално количество MeOH, третиране с етерен разтвор на HCl и изпаряване на разтворителя. MS : (ES⁺) 371 (M + 1)⁺ ; (ES⁻) : 369 (M - 1)⁻ . Изчислено за $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 370,15.

Следните съединения (Примери 163-166) бяха синтезирани аналогично чрез метода, описан в Пример 162.

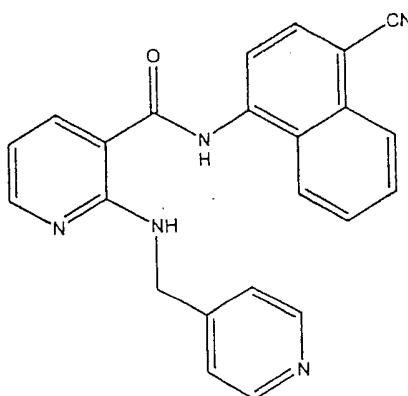
Пример 163



N- (4-Морфолин-4-илфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше изолирано като сол на HCl.
MS : 390 (M+1) ; 388 (M-1). Изчислено за $C_{22}H_{23}N_5O_2$: 389,19.

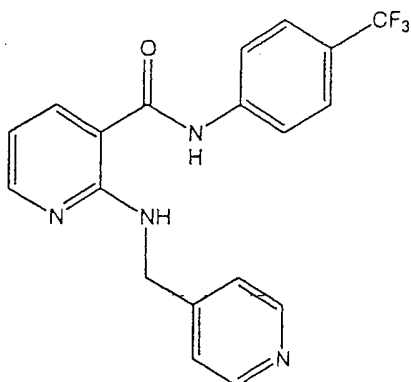
Пример 164



N- (4 -Цианонафтил) { 2 - [(4 -пиридилметил) амино] (3 -пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше изолирано като сол на HCl.
MS: 380 (M-1) ; 378 (M-1). Изчислено за $C_{23}H_{17}N_5O$: 379,14.

Пример 165

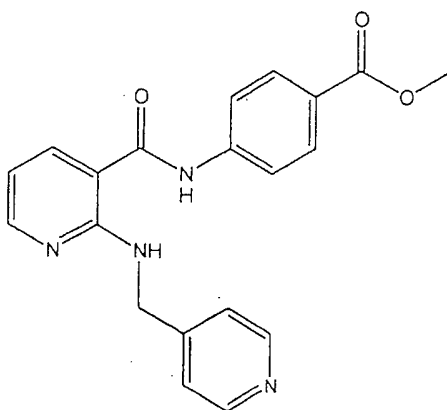


{2- [(4-Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- [4-(трифлуорометил) фенил] карбоксамид

Съединението с това название беше изолирано като сол на HCl.

MS : 373 (M+1) ; 371 (M-1). Изчислено за $C_{19}H_{15}F_3N_4O$: 372,12.

Пример 166



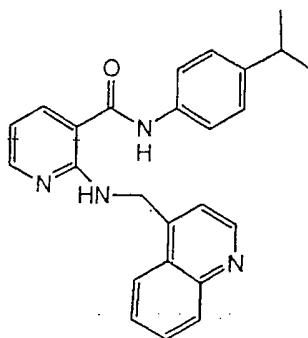
Метил- ({2- [(4-пиридилметил) amino] -3-пиридил } карбониламино) бензоат

Съединението с това название беше изолирано като сол на HCl.

MS : 363 (M+1) ; 361 (M-1). Изчислено за $C_{20}H_{18}N_4O_3$: 362,14.

Следните съединения бяха синтезирани чрез процедура, подобна на метода, описан в Пример 3, като беше използван алдехид, за да реагира с аминопиридиновото ядро чрез редукционно аминирание.

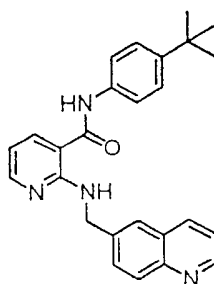
Пример 167



N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(4-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS : (ES+) 397 (M+H) ; (ES-) 395 (M-H). Изчислено за $C_{25}H_{24}N_4O$: 396,20.

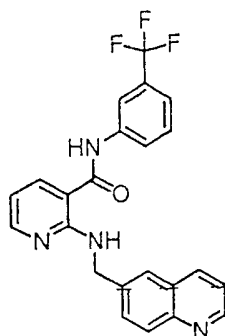
Пример 168



N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

MS (ES+) : 411 (M+H) ; (ES-) : 409 (M-H). Изчислено за $C_{26}H_{26}N_4O$:
410,51.

Пример 169

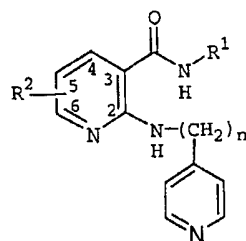


{2- [(6-Хинолилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [3-(трифлуорометил) фенил] карбоксамид

MS (ES+) : 423 (M+H) ; (ES-) : 421 (M-H). Изчислено за $C_{23}H_{17}F_3N_4O$:
422,14.

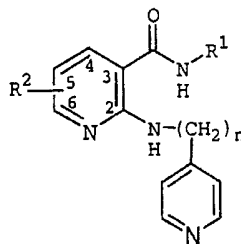
Други съединения, включени в това изобретение, са показани по-нататък в Таблицы 3-9.

Таблица 3



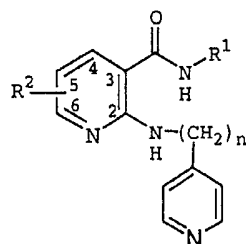
#	R ¹	R ²	n
170.	2-хлорофенил	H	1
171.	4-бензимидазолил	H	1
172.	5-бензимидазолил	H	1
173.	7-бензимидазолил	H	1
174.	2-хлорофенил	5-Br	1
175.	3-изохинолинил	5-Br	1
176.	2-хинолинил	5-Br	1
177.	2-бензтиазолил	5-Br	1
178.	2-бензимидазолил	5-Br	1
179.	4-бензимидазолил	5-Br	1
180.	5-бензимидазолил	5-Br	1
181.	6-бензимидазолил	5-Br	1
182.	7-бензимидазолил	5-Br	1
183.	4-хлорофенил	H	3
184.	4-хлорофенил	3-пиридил	1
185.	4-пиридил	H	1
186.	4-пиридил	6-CH ₃	1
187.	4-хлорофенил-	5-Cl	1
188.	3,4-дихлорофенил-	5-Br	1
189.	4-флуорофенил	6-CH ₃	1
190.	3-хлорофенил	6-CH ₃	1
191.	3-флуорофенил	6-CH ₃	1
192.	3-флуоро-4-метоксифенил	6-CH ₃	1
193.	3-флуоро-4-метилфенил	6-CH ₃	1

Таблица 3 (продължение)



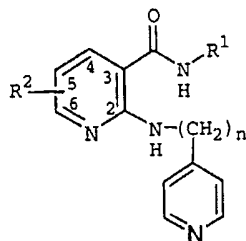
#	R ¹	R ²	n
194.	4-феноксифенил	H	1
195.	3-феноксифенил	H	1
196.	4-бифенил	H	1
197.	4-циклохексилфенил	H	1
198.	2-хинолил	H	1
199.	3-изохинолил	H	1
200.	3-хинолил	H	1
201.	1-изохинолил	H	1
202.	5-хинолил	H	1
203.	5-изохинолил	H	1
204.	6-хинолил	H	1
205.	6-изохинолил	H	1
206.	7-хинолил	H	1
207.	7-изохинолил	H	1
208.	4-хинолил	H	1
209.	4-изохинолил	H	1
210.	4-пиридил	H	1
211.	4-пиримидинил	H	1
212.	2-пиримидинил	H	1
213.	6-пиримидинил	H	1
214.	4-пиридазинил	H	1
215.	6- пиридазинил	H	1
216.	4-индолил	H	1
217.	5-изоиндолил	H	1

Таблица 3 (продължение)



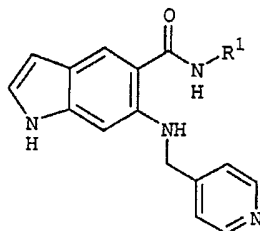
#	R ¹	R ²	n
218.	5-нафтиридинил	H	1
219.	6-хинозалинил	H	1
220.	6-изохинолил	H	1
221.	4-нафтиридинил	H	1
222.	5-хинозалинил	H	1
223.	4-нафтиридинил	H	1
224.	7-тетраhydroхинолинил	H	1
225.	6-индазолил	H	1
226.	6-изоиндолил	H	1
227.	5-индазолил	H	1
228.	5-изоиндолил	H	1
229.	6-бензотиенил	H	1
230.	6-бензофурил	H	1
231.	5-бензотиенил	H	1
232.	5-бензофурил	H	1
233.	2-бензимидазолил	H	1
234.	2-бензоксазолил	H	1
235.	2-бензтиазолил	H	1
236.	6-бензимидазолил	H	1
237.	6-бензоксазолил	H	1
238.	6-бензтиазолил	H	1
239.	2-хиназолинил	H	1
240.	3- (фенокси) -6-пиридил	H	1
241.	4- (фенилкарбонил) фенил	H	1

Таблица 3 (продължение)



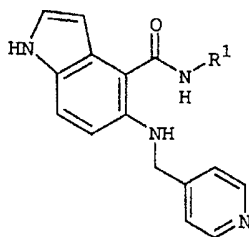
#	R ¹	R ²	n
242.	4- (фениламино) фенил	H	1
243.	4-циклохексилоксифенил	H	1
244.	4-(3-тиенил) фенил	H	1
245.	4- (пиразол-3-ил) фенил	H	1
246.	4-хлорофенил	6-F	2
247.	4-пиридил	6-Cl	1
248.	3-метоксифенил	6-F	1
249.	4-хидроксифенил	6-Cl	1
250.	3-хидроксифенил	H	1
251.	2-хидроксифенил	H	1
252.	4-хлорофенил	6-F	1
253.	4-феноксифенил	6-F	1
254.	4-бифенил	6-фенил	1
255.	4-хидроксифенил	6-фенил	1
256.	4-циклохексилфенил	6-F	1
257.	3-изохинолил	6-фенил	1
258.	4 -пиперидинилметилфенил	H	1
259.	4-морфолинилметилфенил	H	1

Таблица 4а



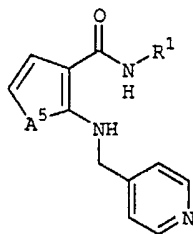
#	R¹
260.	4-хлорофенил
261.	3, 4-дихлорофенил
262.	4-феноксифенил
263.	4-бифенил
264.	4-циклогексилфенил
265.	3-изохинолил

Таблица 4b



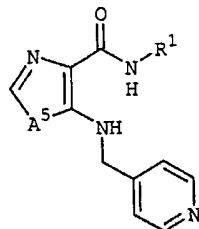
#	R¹
266.	4-хлорофенил
267.	3,4-дихлорофенил
268.	4-феноксифенил
269.	4-бифенил
270.	4-циклогексилфенил
271.	3-изохинолил

Таблица 4с



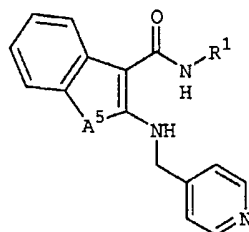
#	R¹	A⁵
272.	4-хлорофенил	NH
273.	3,4-дихлорофенил	NH
274.	4-феноксифенил	NH
275.	4-бифенил	NH
276.	4-циклогексилфенил	NH
277.	3-изохинолил	NH
278.	4-хлорофенил	O
279.	3,4-дихлорофенил	O
280.	4-феноксифенил	O
281.	4-бифенил	O
282.	4-циклогексилфенил	O
283.	3-изохинолил	O
284.	3-4-дихлорофенил	S
285.	4-феноксифенил	S
286.	4-бифенил	S
287.	4-циклогексилфенил	S
288.	3-изохинолил	S

Таблица 4d



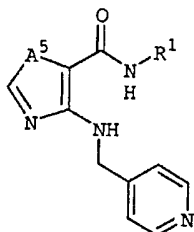
#	R ¹	A ⁵
289.	4-хлорофенил	NH
290.	3,4-дихлорофенил	NH
291.	4-феноксифенил	NH
292.	4-бифенил	NH
293.	4-циклогексилфенил	NH
294.	3-изохинолил	NH
295.	4-хлорофенил	O
296.	3,4-дихлорофенил	O
297.	4-феноксифенил	O
298.	4-бифенил	O
299.	4-циклогексилфенил	O
300.	3-изохинолил	O
301.	3,4-дихлорофенил	S
302.	4-феноксифенил	S
303.	4-бифенил	S
304.	4-циклогексилфенил	S
305.	3-изохинолил	S

Таблица 4е



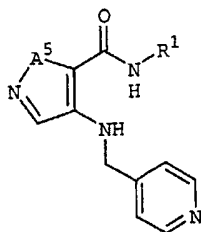
#	R¹	A⁵
306.	4-хлорофенил	NH
307.	3,4-дихлорофенил	NH
308.	4-феноксифенил	NH
309.	4-бифенил	NH
310.	4-циклогексилфенил	NH
311.	3-изохинолил	NH
312.	4-хлорофенил	O
313.	3,4-дихлорофенил	O
314.	4-феноксифенил	O
315.	4-бифенил	O
316.	4-циклогексилфенил	O
317.	3-изохинолил	O
318.	3,4-дихлорофенил	S
319.	4-феноксифенил	S
320.	4-бифенил	S
321.	4-циклогексилфенил	S
322.	3-изохинолил	S

Таблица 4f



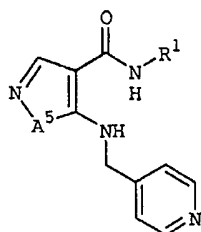
#	R ¹	A ⁵
323.	4-хлорофенил	NH
324.	3,4-дихлорофенил	NH
325.	4-феноксифенил	NH
326.	4-бифенил	NH
327.	4-циклогексилфенил	NH
328.	3-изохинолил	NH
329.	4-хлорофенил	O
330.	3,4-дихлорофенил	O
331.	4-феноксифенил	O
332.	4-бифенил	O
333.	4-циклогексилфенил	O
334.	3-изохинолил	O
335.	3,4-дихлорофенил	S
336.	4-феноксифенил	S
337.	4-бифенил	S
338.	4-циклогексилфенил	S
339.	3-изохинолил	S

Таблица 4g



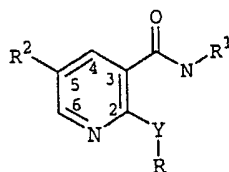
#	R ¹	A ⁵
340.	4-хлорофенил	NH
341.	3,4-дихлорофенил	NH
342.	4-феноксифенил	NH
343.	4-бифенил	NH
344.	4-циклогексилфенил	NH
345.	3-изохинолил	NH
346.	4-хлорофенил	O
347.	3,4-дихлорофенил	O
348.	4-феноксифенил	O
349.	4-бифенил	O
350.	4-циклогексилфенил	O
351.	3-изохинолил	O

Таблица 4h



#	R ¹	A ⁵	M+H
352.	4-хлорофенил	NCH ₃	364
353.	3,4-дихлорофенил	NCH ₃	
354.	4-феноксифенил	NCH ₃	
365.	4-бифенил	NH	
356.	4-циклогексилфенил	NH	
357.	4-трет.-бутилфенил	NCH ₃	
358.	4-хлорофенил	O	
359.	3,4-дихлорофенил	O	
360.	4-феноксифенил	O	
361.	4-бифенил	O	
362.	4-циклогексилфенил	O	
363.	3-изохинолил	O	

Таблица 5



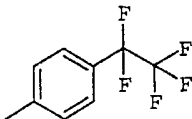
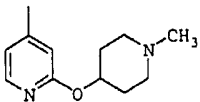
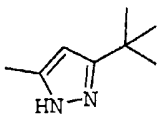
#	R	Y	R ¹	R ²
364.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	4-хлорофенил	H
365.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	4-хлорофенил	5-Br
366.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	3-хлорофенил	H
367.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	3-хлорофенил	5-Br
368.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	4-феноксифенил	H
369.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	4-бифенил	H
370.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	3-изохинолил	H
371.	4-пиридил	-NHSO ₂ -	3-изохинолил	5-Br
372.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	4-хлорофенил	H
373.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	4-хлорофенил	5-Br
374.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	3-хлорофенил	H
375.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	3-хлорофенил	5-Br
376.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	4-феноксифенил	H
377.	6-хинолил	-NHSO ₂ -	4-бифенил	H
378.	5-хинолил	-NHSO ₂ -	3-изохинолил	H
379.	6-хинолил	-NHSO ₂ -	3-изохинолил	5-Br
380.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
381.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

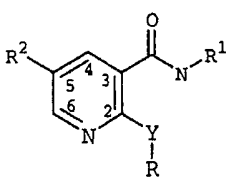
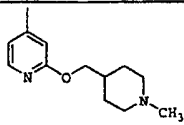
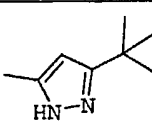
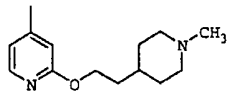
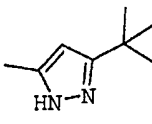
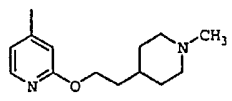
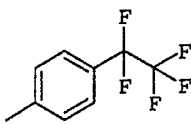
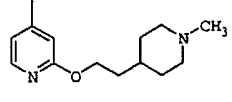
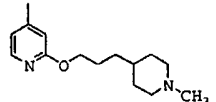
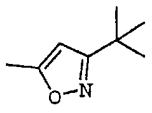
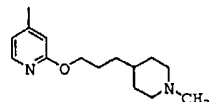
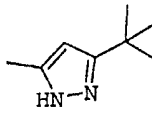
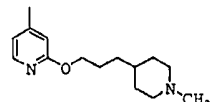
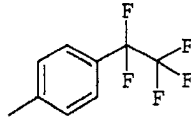
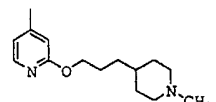
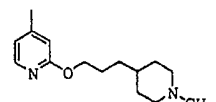
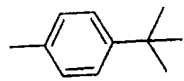
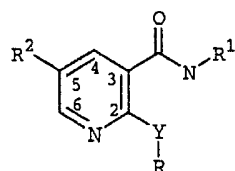
				
#	R	Y	R ¹	R ²
382.		-NHCH ₂ -		H
383.		-NHCH ₂ -		H
384.		-NHCH ₂ -		H
385.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H
386.		-NHCH ₂ -		H
387.		-NHCH ₂ -		H
388.		-NHCH ₂ -		H
389.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
390.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



#	R	Y	R ¹	R ²
391.		-NHCH ₂ -		H
392.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ - фенил	H
393.		-NHCH ₂ -		H
394.		-NHCH ₂ -		H
395.		-NHCH ₂ -		H
396.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ - фенил	H
397.		-NHCH ₂ -		H
398.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

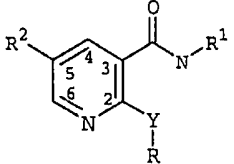
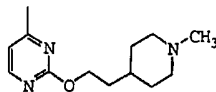
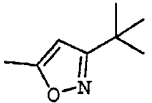
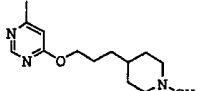
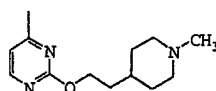
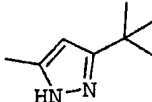
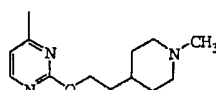
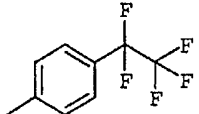
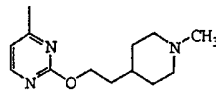
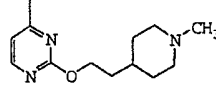
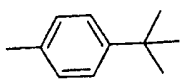
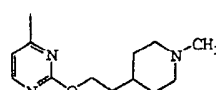
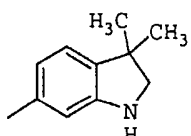
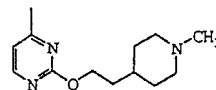
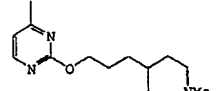
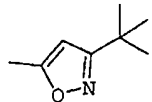
#	R	Y	R ¹	R ²
				
399.		-NHCH ₂ -		H
400.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H
401.		-NHCH ₂ -		H
402.		-NHCH ₂ -		H
403.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
404.		-NHCH ₂ -		H
405.		-NHCH ₂ -		H
406.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H
407.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

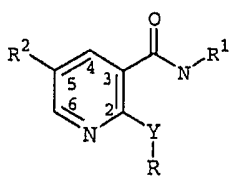
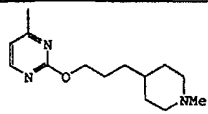
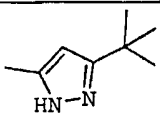
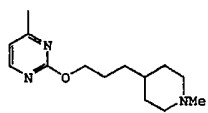
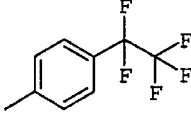
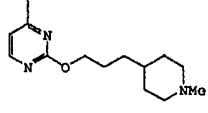
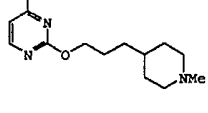
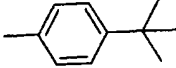
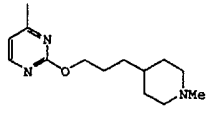
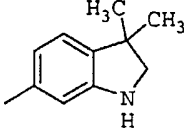
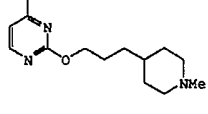
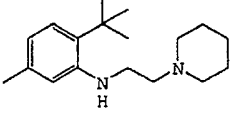
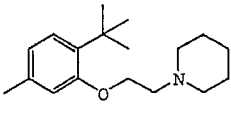
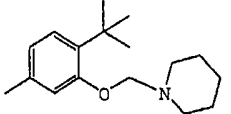
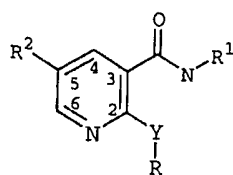
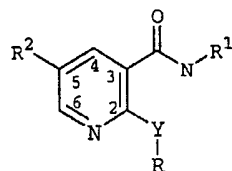
#	R	Y	R ¹	R ²
				
408.		-NHCH ₂ -		H
409.		-NHCH ₂ -		H
410.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ - фенил	H
411.		-NHCH ₂ -		H
412.		-NHCH ₂ -		H
413.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ - фенил	H
414.	4-pyridyl	-NHCH ₂ -		H
415.	4-pyridyl	-NHCH ₂ -		H
416.	4-pyridyl	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



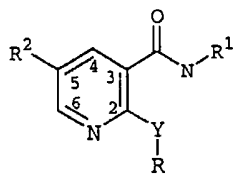
#	R	Y	R ¹	R ²
417.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
418.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
419.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
420.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
421.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
422.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
423.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



#	R	Y	R ¹	R ²
424.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
425.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
426.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
427.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
428.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
429.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
430.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

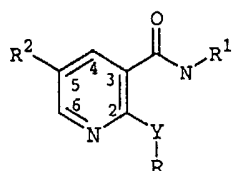


#	R	Y	R ¹	R ²
431.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
432.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
433.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
434.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
435.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
436.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
437.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

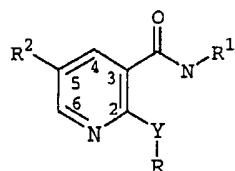
#	R	Y	R ¹	R ²
438.		-NHCH ₂ -		H
439.		-NHCH ₂ -		H
440.		-NHCH ₂ -		H
441.		-NHCH ₂ -		H
442.		-NHCH ₂ -		H
443.		-NHCH ₂ -		H
444.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



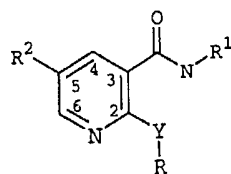
#	R	Y	R ¹	R ²
445.		-NHCH ₂ -		H
446.		-NHCH ₂ -		H
447.		-NHCH ₂ -		H
448.		-NHCH ₂ -		H
449.		-NHCH ₂ -		H
450.		-NHCH ₂ -		H
451.		-NHCH ₂ -		H
452.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



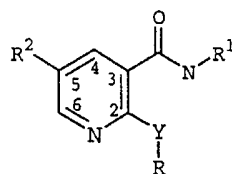
#	R	Y	R¹	R²
453.		-NHCH₂-		H
454.		-NHCH₂-		H
455.		-NHCH₂-		H
456.		-NHCH₂-		H
457.		-NHCH₂-		H
458.		-NHCH₂-		H
459.		-NHCH₂-		H
460.		-NHCH₂-		H

Таблица 5 (продължение)



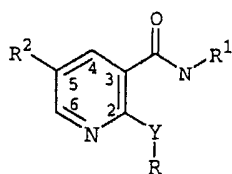
#	R	Y	R ¹	R ²
461.		-NHCH ₂ -		H
462.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
463.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
464.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
465.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
466.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
467.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
468.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



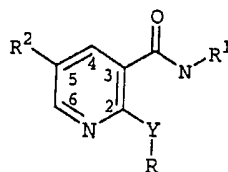
#	R	Y	R¹	R²
469.	4-пиридил	-NHCH₂-		H
470.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
471.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
472.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
473.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
474.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
475.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
476.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H
477.	3-пиридил	-NH(CH₂)₂-		H

Таблица 5 (продължение)



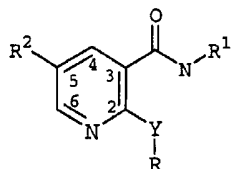
#	R	Y	R ¹	R ²
478.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
479.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
480.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
481.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
482.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
483.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
484.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
485.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
486.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



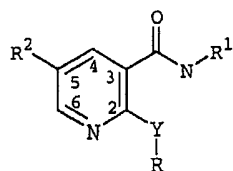
#	R	Y	R ¹	R ²
487.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
488.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
489.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
490.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
491.		-NHCH ₂ -		H
492.		-NHCH ₂ -		H
493.		-NHCH ₂ -		H
494.		-NHCH ₂ -		H
495.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



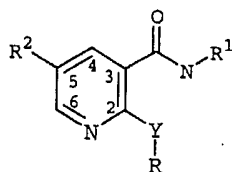
#	R	Y	R ¹	R ²
505.		-NHCH ₂ -		H
506.		-NHCH ₂ -		H
507.		-NHCH ₂ -		H
508.		-NHCH ₂ -		H
509.		-NHCH ₂ -		H
510.		-NHCH ₂ -		H
511.		-NHCH ₂ -		H
512.		-NHCH ₂ -		H
513.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



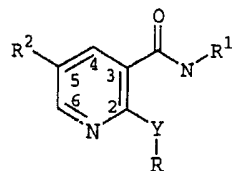
#	R	Y	R ¹	R ²
514.		-NHCH ₂ -		H
515.		-NHCH ₂ -		H
516.		-NHCH ₂ -		H
517.		-NHCH ₂ -		H
518.		-NHCH ₂ -		H
519.		-NHCH ₂ -		H
520.		-NHCH ₂ -		H
521.		-NHCH ₂ -		H
522.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



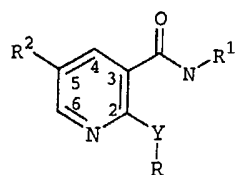
#	R	Y	R ¹	R ²
523.		-NHCH ₂ -		H
524.		-NHCH ₂ -		H
525.	4-пиридил	-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
526.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
527.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
528.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
529.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
530.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



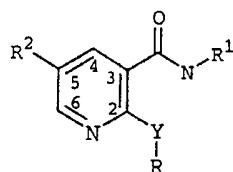
#	R	Y	R ¹	R ²
531.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
532.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
533.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
534.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
535.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
536.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



#	R	Y	R ¹	R ²
537.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
538.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
539.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H
540.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
541.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
542.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
543.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



#	R	Y	R ¹	R ²
544.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
545.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
546.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
547.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
548.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
549.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
550.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H

Таблица 5 (продължение)

#	R	Y	R ¹	R ²
551.		-NHCH ₂ -		H
552.		-NHCH ₂ -		H
553.		-NHCH ₂ -		H
554.		-NHCH ₂ -		H
555.		-NHCH ₂ -		H
556.		-NHCH ₂ -		H
557.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H

Таблица 5 (продължение)

#	R	Y	R ¹	R ²
558.		-NHCH ₂ -		H
559.		-NHCH ₂ -		H
560.		-NHCH ₂ -		H
561.		-NHCH ₂ -		H
562.		-NHCH ₂ -		H
563.		-NHCH ₂ -		H
564.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H

Таблица 5 (продължение)

#	R	Y	R ¹	R ²
565.		-NHCH ₂ -		H
566.		-NHCH ₂ -		H
567.		-NHCH ₂ -		H
568.		-NHCH ₂ -		H
569.		-NHCH ₂ -		H
570.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

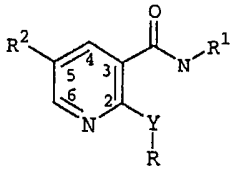
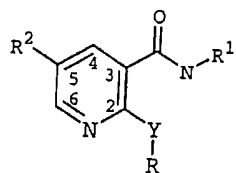
#	R	Y	R ¹	R ²
				
571.		-NHCH ₂ -		H
572.		-NHCH ₂ -		H
573.		-NHCH ₂ -		H
574.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
575.		-NHCH ₂ -		H
576.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



#	R	Y	R ¹	R ²
577.		-NHCH ₂ -		H
578.		-NHCH ₂ -		H
579.		-NHCH ₂ -		H
580.		-NH CH ₂ -		H
581.	4-пиримидинил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
582.	4-пиримидинил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
583.	4-пиримидинил	-NH(CH ₂) ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

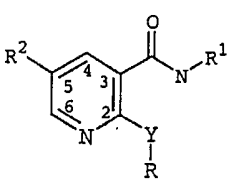
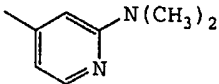
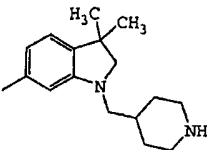
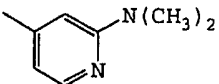
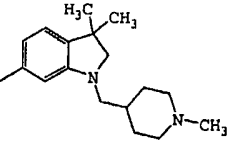
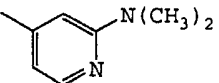
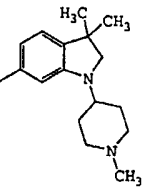
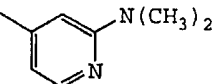
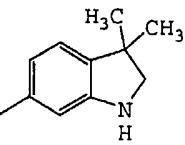
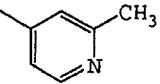
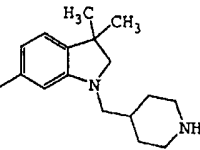
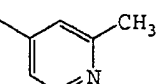
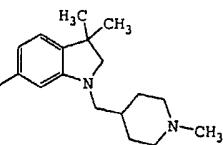
				
#	R	Y	R ¹	R ²
584.		-NHCH ₂ -		H
585.		-NHCH ₂ -		H
586.		-NHCH ₂ -		H
587.		-NHCH ₂ -		H
588.		-NHCH ₂ -		H
589.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

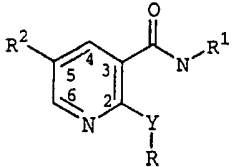
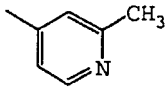
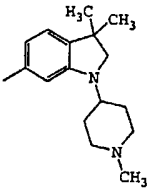
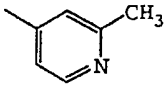
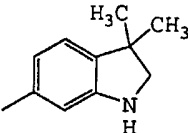
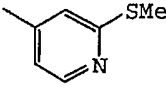
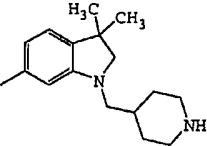
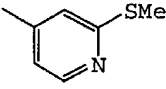
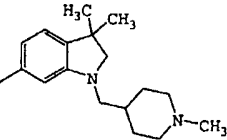
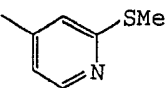
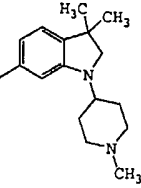
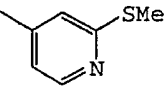
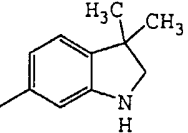
#	R	Y	R ¹	R ²
				
590.		-NHCH ₂ -		H
591.		-NHCH ₂ -		H
592.		-NHCH ₂ -		H
593.		-NHCH ₂ -		H
594.		-NHCH ₂ -		H
595.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

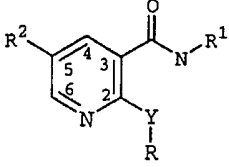
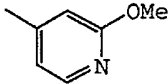
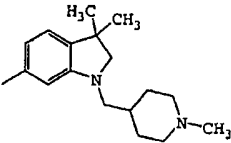
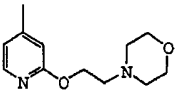
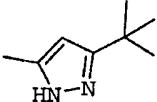
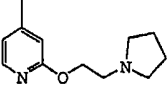
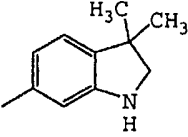
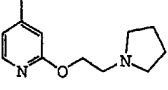
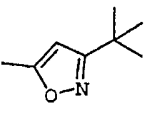
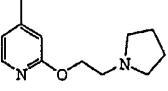
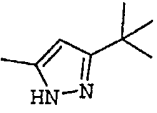
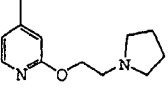
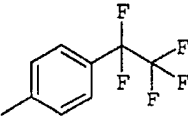
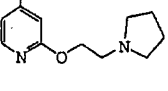
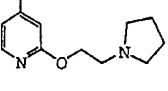
#	R	Y	R ¹	R ²
				
596.		-NHCH ₂ -		H
597.		-NHCH ₂ -		H
598.		-NHCH ₂ -		H
599.		-NHCH ₂ -		H
600.		-NHCH ₂ -		H
601.		-NHCH ₂ -		H
602.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
603.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H

Таблица 5 (продължение)

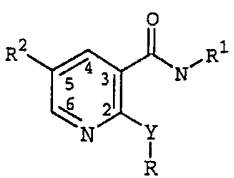
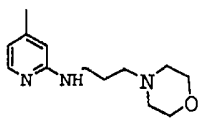
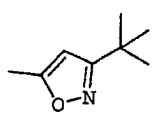
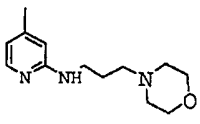
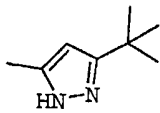
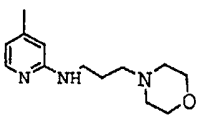
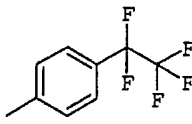
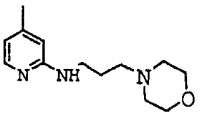
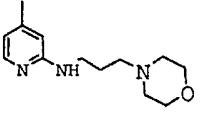
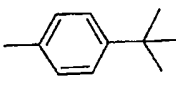
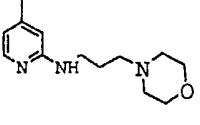
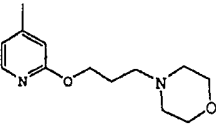
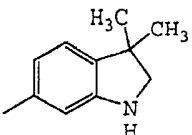
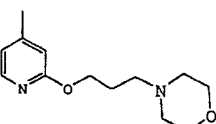
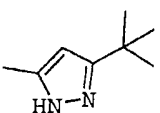
#	R	Y	R ¹	R ²
				
604.		-NHCH ₂ -		H
605.		-NHCH ₂ -		H
606.		-NHCH ₂ -		H
607.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
608.		-NHCH ₂ -		H
609.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H
610.		-NHCH ₂ -		H
611.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)

#	R	Y	R ¹	R ²
612.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H
613.		-NHCH ₂ -	4-CF ₃ -фенил	H
614.		-NHCH ₂ -		H
615.		-NHCH ₂ -		H
616.		-NHCH ₂ -		H
617.		-NHCH ₂ -		H
618.		-NHCH ₂ -	3-CF ₃ -фенил	H

Таблица 5 (продължение)

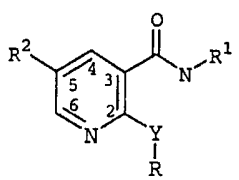
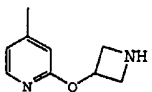
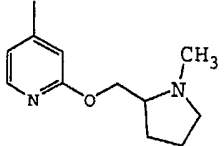
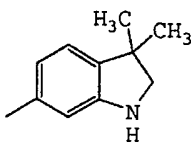
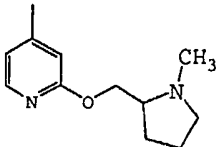
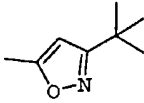
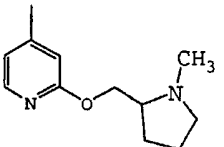
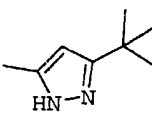
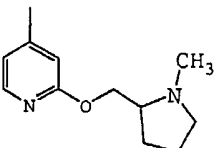
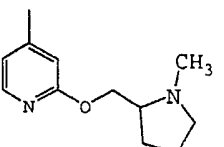
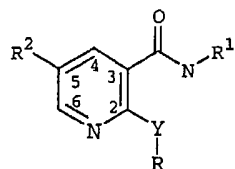
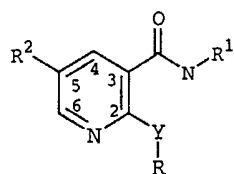
				
#	R	Y	R¹	R²
619.		-NHCH₂-	4-CF₃-фенил	H
620.		-NHCH₂-		H
621.		-NHCH₂-		H
622.		-NHCH₂-		H
623.		-NHCH₂-	3-CF₃-фенил	H
624.		-NHCH₂-	4-CF₃-фенил	H

Таблица 5 (продължение)



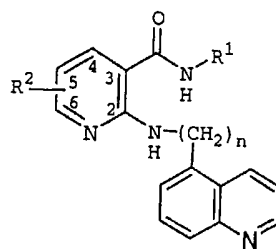
#	R	Y	R ¹	R ²
625.	4- пиридил	-NHCH ₂ -		H
626.		-NHCH ₂ -		H
627.		-NHCH ₂ -		H
628.		-NHCH ₂ -		H
629.		-NHCH ₂ -		H
630.		-NHCH ₂ -		H
631.		-NHCH ₂ -		H

Таблица 5 (продължение)



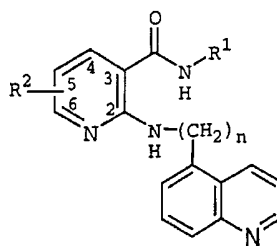
#	R	Y	R ¹	R ²
632.		-NHCH ₂ -		H
633.	3-пиридил	-NH(CH ₂) ₂ -		H
634.	4-пиримидинил	-NHCH ₂ -		H
635.	4-пиридил	-NHCH ₂ -		H

Таблица 6



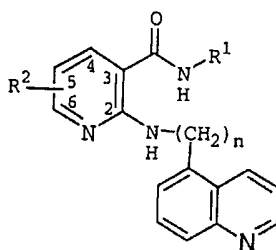
#	R¹	n	R²
636.	4-хлорофенил	1	6-F
637.	3,4-дихлорофени	1	H
638.	4-флуорофенил	1	H
639.	3- хлорофенил	1	H
640.	3-флуорофенил	1	H
641.	3-флуоро-4-метоксифенил	1	H
642.	3-флуоро-4-метилфенил	2	H
643.	4-феноксифенил	1	H
644.	3-феноксифенил	1	H
645.	4-бифенил	1	H
646.	4-циклохексилфенил	1	H
647.	2-хинолил	1	H
648.	3-изохинолил	1	H
649.	3-хинолил	1	H
650.	1-изохинолил	1	H
651.	5-хинолил	1	H
652.	5-изохинолил	1	H
653.	6-хинолил	1	H
654.	6-изохинолил	1	H
655.	7-хинолил	1	H
656.	7-изохинолил	1	H
657.	4-хинолил	1	H

Таблица 8 (продължение)



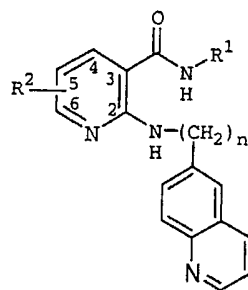
#	R ¹	n	R ²
658.	4-изохинолил	1	H
659.	4-пиридил	1	6-F
660.	4-пиримидинил	1	H
661.	2-пиримидинил	1	H
662.	6-пиримидинил	1	H
663.	4-пиридазинил	1	H
664.	5-пиридазинил	1	H
665.	4-индолил	1	H
666.	5-изоиндолил	1	H
667.	5-нафтиридинил	1	H
668.	6-хинозалинил	1	H
669.	6-изохинолил	1	H
670.	4-нафтиридинил	1	H
671.	5-хинозалинил	1	H
672.	4-нафтиридинил	1	H
673.	тетрахидрохинолинил	1	H
674.	6-индазолил	1	H
675.	6-изоиндолил	1	H
676.	5-индазолил	1	H
677.	5-изоиндолил	1	H
678.	6-бензотиенил	1	H
679.	6-бензофурил	1	H
680.	5-бензотиенил	1	H
681.	5-бензофурил	1	H

Таблица 6 (продължение)



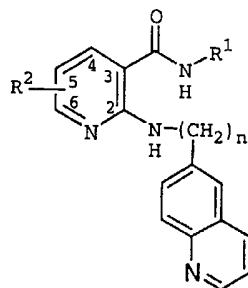
#	R ¹	n	R ²
682.	2-бензимидазолил	1	H
683.	2-бензоксазолил	1	H
684.	2-бензтиазолил	1	H
685.	6-бензимидазол	1	H
686.	6-бензоксазолил	1	H
687.	6-бензотиазолил	1	H
688.	2-хиназолинил	1	H
689.	3- (фенокси) -6-пиридил	1	H
690.	4- (фенилкарбонил) фенил	1	H
691.	4- (фениламино) фенил	1	H
692.	циклохексилоксифенил	1	H
693.	4-(3-тиенил) фенил	1	H
694.	4-{пиразол-3-ил) фенил	1	6-CH ₃

Таблица 7



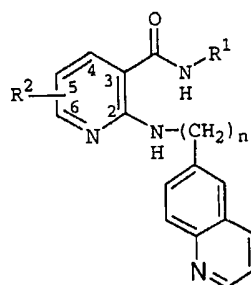
#	R ¹	n	R ²
695.	4-хлорофенил	1	6-Cl
696.	3,4-дихлорофенил	1	5-Cl
697.	4-флуорофенил	1	H
698.	3-хлорофенил	1	H
699.	3-флуорофенил	1	H
700.	3-флуоро-4-метоксифенил	1	H
701.	3-флуоро-4-метилфенил	1	H
702.	4-феноксифенил	1	H
703.	3-феноксифенил	1	H
704.	4-бифенил	1	H
705.	4-циклогексилфенил	1	H
706.	2-хинолил	1	H
707.	3-изохинолил	1	H
708.	3-хинолил	1	H
709.	1-изохинолил	1	H
710.	5-хинолил	1	H
711.	5-изохинолил	1	H
712.	6-хинолил	1	H
713.	6-изохинолил	1	H
714.	7-хинолил	1	H
715.	7-изохинолил	1	H
716.	4-хинолил	1	H
717.	4-изохинолил	1	H

Таблица 7 (продължение)



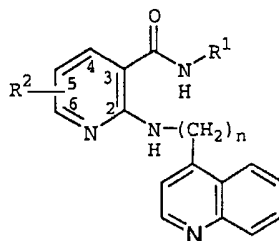
#	R ¹	n	R ²
718.	4-пиридил	1	H
719.	4-пиримидинил	1	H
720.	2-пиримидинил	1	H
721.	6-пиримидинил	1	H
722.	4-пиридазинил	1	H
723.	5-пиридазинил	1	H
724.	2-индолил	1	H
725.	5-изоиндолил	1	H
726.	5-нафтиридинил	1	H
727.	6-хинозалинил	1	H
728.	6-изохинолил	1	H
729.	4-нафтиридинил	1	H
730.	5-хинозалинил	1	H
731.	4-нафтиридинил	1	H
732.	тетрахидрохинолинил	1	H
733.	6-индазолил	1	H
734.	6-изоиндолил	1	H
735.	5-индазолил	1	H
736.	5-изоиндолил	1	H
737.	6-бензотиенил	1	H
738.	6-бензофурил	1	H
739.	5-бензотиенил	1	H
740.	5-бензофурил	1	H

Таблица 8



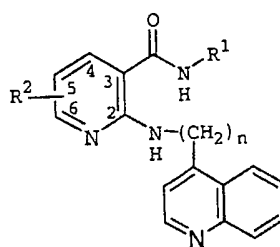
#	R ¹	n	R ²
741.	2-бензимидазолил	1	H
742.	2-бензоксазолил	1	H
743.	2-бензтиазолил	1	H
744.	6-бензимидазолил	1	H
745.	6-бензоксазолил	1	H
746.	6-бензтиазолил	1	H
747.	2-хиназолинил	1	H
748.	3- (фенокси) -6-пиридил	1	H
749.	4- (фенилкарбонил) фенил	1	H
750.	4- (фениламино) фенил	1	H
751.	циклогексилоксифенил	1	H
752.	4- (3-тиенил) фенил	1	H
753.	4- (пиразол-3-ил) фенил	1	H
754.	4-хлорофенил	1	EtO ₂ CCH=CH-
755.	4-хлорофенил	1	5-Br

Таблица 8 (продължение)



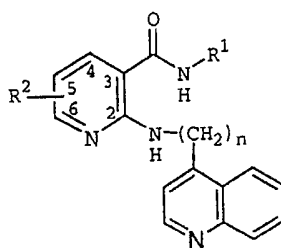
#	R ¹	n	R ²
756.	4-пиридил	1	H
757.	4-пиридил	1	H
758.	4-хлорофенил	1	6-F
759.	3,4-дихлорофенил-	1	6-CH ₃
760.	4-флуорофенил	1	H
761.	3-хлорофенил	1	H
762.	3-флуорофенил	1	H
763.	3-флуоро-4-метоксифенил	1	H
764.	3-флуоро-4-метилфенил	1	H
765.	4-феноксифенил	1	H
766.	3-феноксифенил	1	H
767.	4-бифенил	1	H
768.	4-циклохексилфенил	1	H
769.	2-хинолил	1	H
770.	3-изохинолил	1	H
771.	3-хинолил	1	H
772.	1-изохинолил	1	H
773.	5-хинолил	1	H
774.	5-изохинолил	1	H
775.	6-хинолил	1	H
776.	6-изохинолил	1	H
777.	7-хинолил	1	H
778.	7-изохинолил	1	H

Таблица 8 (продължение)



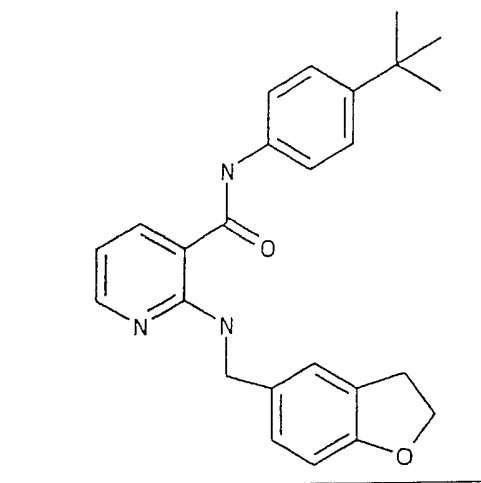
#	R ¹	n	R ²
779.	4-хинолил	1	H
780.	4-изохинолил	1	H
781.	4-пиридил	1	H
782.	4-пиримидинил	1	H
783.	2-пиримидинил	1	H
784.	6-пиримидинил	1	H
785.	4-пиридазинил	1	H
786.	5-пиридазинил	1	H
787.	4-индолил	1	H
788.	5-изоиндолил	1	H
789.	5-нафтиридинил	1	H
790.	6-хинозалинил	1	H
791.	6-изохинолил	1	H
792.	4-нафтиридинил	1	H
793.	5-хинозалинил	1	H
794.	4-нафтиридинил	1	H
795.	7-тетрахидрохинолинил	1	H
796.	6-индазолил	1	H
797.	6-изоиндолил	1	H
798.	5-индазолил	1	H
799.	5-изоиндолил	1	H
800.	6-бензотиенил	1	H
801.	6-бензофурил	1	H

Таблица 8 (продължение)



#	R ¹	n	R ²
802.	5-бензотиенил	1	H
803.	5-бензофурил	1	H
804.	2-бензимидазолил	1	H
805.	2-бензоксазолил	1	H
806.	2-бензтиазолил	1	H
807.	6-бензимидазолил	1	H
808.	6-бензоксазолил	1	H
809.	6-бензтиазолил	1	H
810.	2-хиназолинил	1	H
811.	3- (фенокси) -6-пиридил	1	H
812.	4- (фенилкарбонил) фенил	1	H
813.	4- (фениламино) фенил	1	H
814.	4-циклохексилоксифенил	1	H
815.	4- (3-тиенил) фенил	1	H
816.	4- (пиразол-3-ил) фенил	1	H
817.	3,4-дихлорофенил	1	H

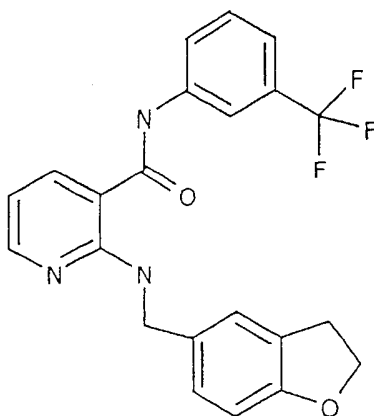
Пример 826



N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(2,3-дихидробензо [b] фуран-5-илметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 2,3-дихидробензо[b] фуран-5-илметиламин чрез метода, описан в Пример 25. MS : (ES+) 402 (M+1)⁺ ; (ES-) : 400 (M-1)⁻ . Изчислено за C₂₅H₂₇N₃O₂ : 401,21.

Пример 827

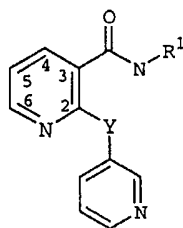


{2- [(2,3-Дихидробензо [b] фуран-5-илметил) амино] (3-пиридил) } - N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид

Съединението с това название беше получено от 2,3-дихидробензо[b] фуран-5-илметиламин чрез метода, описан в Пример 26. MS : (ES+) 414 (M+1)⁺ ; (ES-) : 412 (M-1)⁻ . Изчислено за C₂₂H₁₈F₃N₃O₂ : 413,14.

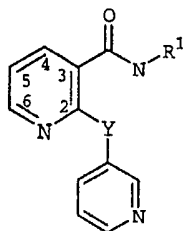
Следните съединения (Примери 828-864) бяха синтезирани чрез метода, описан в Пример 25 или Пример 82, освен ако специално не е описано друго.

Таблица 10



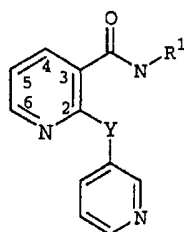
#	Y	R ¹	m+n Изчислено	
828.	-NH(CH ₂) ₂ -		375	374,2
829.	-NH(CH ₂) ₂ -		375	374,2
830.	-NH(CH ₂) ₂ -		411	410,2
831.	-NH(CH ₂) ₂ -		387	386,1
832.	-NH(CH ₂) ₂ -		361	360,2

Таблица 10 (продължение)



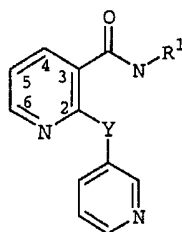
#	Y	R¹	M+H	Изчислено
833.	-NH(CH₂)₂-		457	456,6
834.	-NH(CH₂)₂-		437	436,4
835.	-NH(CH₂)₂-		485,3	484,7
836.	-NH(CH₂)₂-		388,3	387,5
837.	-NH(CH₂)₂-		485,3	484,6
838.	-NH(CH₂)₂-		486	485,5

Таблица 10 (продължение)



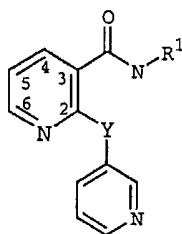
#	Y	R ¹	m+n	Изчислено
839.	-NH(CH ₂) ₂ -		586,4	585,6
840.	-NH(CH ₂) ₂ -		564	563,6
841.	-NH(CH ₂) ₂ -		580	579,6
842.	-NH(CH ₂) ₂ -		564	563,6
843.	-NH(CH ₂) ₂ -		499,2	498,7
844.	-NH(CH ₂) ₂ -		512,1	511,6
845.	-NH(CH ₂) ₂ -			497,6
846.	-NHCH ₂ -CH (4- морфолино)			521,5

Таблица 10 (продължение)



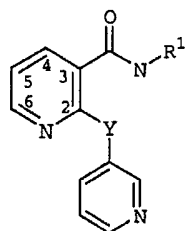
#	Y	R ¹	M+H	Изчислено
847.	-NH(CH ₂) ₂ -		514	513,6
848.	-NH(CH ₂) ₂ -			548,6
849.	-NH(CH ₂) ₂ -		484,1	483,2
850.	-NH(CH ₂) ₂ -		438	437
851.	-NH(CH ₂) ₂ -		430,2	429,5
852.	-NH(CH ₂) ₂ -		429	428,6
853.	-NH(CH ₂) ₂ -		498,5	

Таблица 10 (продължение)



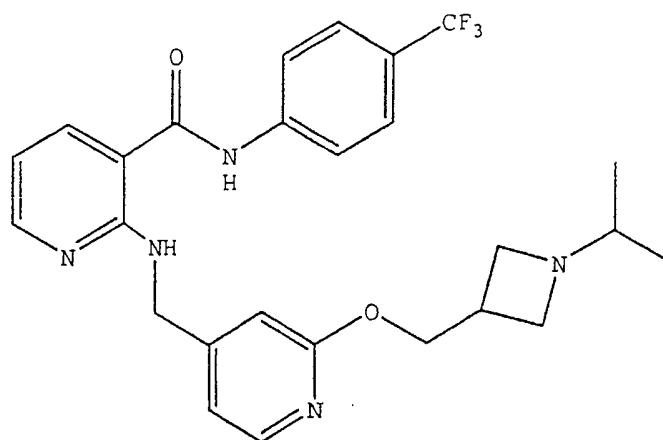
#	Y	R ¹	M+H Изчислено	
854.	-NH(CH ₂) ₂ -		599	598,6
855.	-NH(CH ₂) ₂ -		471,3	470,7
856.	-NH(CH ₂) ₂ -		458	457,3
857.	-NH(CH ₂) ₂ -		418,1	417,2
858.	-NH(CH ₂) ₂ -		402	401,1
859.	-NH(CH ₂) ₂ -		445,9	445,5
860.	-NH(CH ₂) ₂ -		432,1	431,5

Таблица 10 (продължение)



#	Y	R ¹	m+n Изчислено	
861.	-NH(CH ₂) ₂ -		472,0	471,2
862.	-NH(CH ₂) ₂ -		416,3	415,2
863.	-NH(CH ₂) ₂ -		403,1	402,1
864.	-NH(CH ₂) ₂ -		472,1	471,2

Пример 865



2- { [2- (1-Изопропил-азетидин-3-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид

Разтвор от 2-флуоро-N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид (107 mg) и [2- (1-изопропил-азетидин-3-илметокси) -пиридин-4-ил] - метиламин (89 mg) и NaHCO_3 (95 mg) беше разтворен в IPON (10 ml) и нагряван при 80°C в продължение на 18 h. След охлаждане до СТ сместа беше разреждана с EtOAc (50 ml), при което се образува преципитат, който беше филтриран. Филтратът беше концентриран във вакуум. Остатъкът беше пречистен посредством силикагел колонна хроматография (20 % (12 N NH_3 / MeOH) / EtOAc), за да даде продукта във вид на жълто масло. $M+H$ 500,1. Изчислено 499,2.

Следните съединения (Примери 866-939) бяха синтезирани чрез гореописания метод.

866) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-изопропил-азетидин-3-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. $M+H$ 488,1. Изчислено 487,3.

- 867) 2- [(2, 3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- {4- [1-метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -никотинамид. М+Н 485,3. Изчислено 484,6.
- 868) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(2,3-дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 457,1. Изчислено 456,5.
- 869) 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [3,3-диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -никотинамид. М+Н 612,6. Изчислено 611,8.
- 870) 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [3,3-диметил-1- (1-метилпиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -никотинамид. М+Н 526,3. Изчислено 525,7.
- 871) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н Изчислено 556.
- 872) 2-({2- [2- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н Изчислено 513.
- 873) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2-етилпиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид.
- 874) N- (4-трет.-Бутил-фенил)-2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид. М+Н Изчислено 487.
- 875) 2- ({2- [2- (1-Метил-пиролидин-2-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н Изчислено 549.
- 876) N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- { [2- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н Изчислено 535.
- 877) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н Изчислено 473.

- 878) N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 571,4. Изчислено
570,3.
- 879) N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н Изчислено 584.
- 880) N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5-трифлуорометил-фенил] -2-
(2-пиридин-4-ил-етиламино) -никотинамид. М+Н Изчислено 598.
- 881) N- [3- (4-Метил-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороетил-фенил]
-2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н. Изчислено 534.
- 882) N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороетил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 621,4. Изчислено
620.
- 883) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -
амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид.
- 884) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси)
-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид.
- 885) 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-
илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид,
М+Н 578,3. Изчислено 577,2.
- 886) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(2-
[метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 887) N- [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1Н-
индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -
никотинамид. М+Н 501,2. Изчислено 500,3.
- 888) N- (1-Вос-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-
пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 889) N- [3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-
индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -
никотинамид. М+Н 601,6. Изчислено 600,34.

- 890) N- [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3- дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 891) N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 892) N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 893) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- 894) N- [3, 3-Диметил-1- (1-Вос-пирролидин-2-илметокси) -2, 3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 895) N- [3,3-Диметил -1- (2-Вос-амино-ацетил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 896) N- [3,3-Диметил-1- (2-Вос-амино-ацетил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 897) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-метил-пирролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 516,1.
- 898) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 501,3.
- 899) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид.
- 900) 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил]-амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид. М+Н 566.
- 901) (S) 2- { [2- (1-Метил-пирролидин-2-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н 536.

- 902) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 495. Изчислено 494.
- 903) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 558. Изчислено 557.
- 904) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 504. Изчислено 503.
- 905) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { (2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 409. Изчислено 489.
- 906) 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н 502. Изчислено 501.
- 907) 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н 502. Изчислено 501.
- 908) 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н 552. Изчислено 551.
- 909) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 481. Изчислено 480.
- 910) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 545. Изчислено 544.
- 911) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил -пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид.

- 912) 2- { (2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид.
- 913) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид.
- 914) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид.
- 915) (R) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { (2- (1-метил-пиролидин-2-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. M+N 474.
Изчислено 473.
- 916) (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 917) (R) N- [3- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. M+N 486.
Изчислено 485,5.
- 918) N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 919) N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 920) N- [4-трет.-Бутил-3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино]-никотинамид. M+N 560.
Изчислено 559.
- 921) N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид.
- 922) 2- { (2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид.
- 923) 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси]-пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид.
- 924) 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид.

- 925) 2- { [2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трет.-бутил-изоксазол-5-ил) -никотинамид.
- 926) N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил) -пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид.
- 927) 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (3,9,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1Н-3-аза-флуорен-6-ил) -никотинамид.
- 928) N- [3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид.
- 929) N- [3,3-Диметил-1- (1-метил-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 485,3. Изчислено 484,6.

Следните съединения (Примери 930-937) бяха синтезирани по гореописания метод, като K_2CO_3 беше заместено с $NaHCO_3$.

- 930) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н 550,2. Изчислено 549,2.
- 932) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М-Н 543,4. Изчислено 542,3.
- 933) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 504,3. Изчислено 503,6.
- 934) 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н 566,3. Изчислено 565,55.

- 935) 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н 516,0. Изчислено 515,5.
- 936) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид. М+Н Изчислено 487,6.
- 937) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил}-амино) -никотинамид. М+Н Изчислено 542,69.

Следните съединения (Примери 938-939) бяха синтезирани чрез гореописания метод, като Cs_2CO_3 беше заместено с NaHCO_3 .

- 938) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М Н 597,0. Изчислено 596,7.
- 939) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 479. Изчислено 478,3.

Следните съединения (Примери 940-945) бяха синтезирани чрез гореописания метод, като $t\text{-BuOH}$ беше заместено с IpOH .

- 940) N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 558,1. Изчислено 557,6.
- 941) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 588,1. Изчислено 587,2.

942) 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (2,2,4-триметил-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -никотинамид. М+Н 404,5. Изчислено 403,2.

943) N- (4-Ацетил-2,2-диметил-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 432,1.
Изчислено 431,5.

944) N- (2,2-Диметил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 404,5.
Изчислено 403,2.

945) 2- { [2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид. М+Н 598,4.
Изчислено 597,3.

Следните съединения (Примери 946-993) бяха синтезирани чрез гореописания метод, освен ако специално не е описано друго.

946) N- (4, 4-Диметил-1-оксо-1,2,3, 4-тетрахидро-изохинолин-7-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с MeOH като разтворител при 110°C. М+Н 402,3.

947) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ((2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид беше получен с пентанол при 95°C. М+Н Изчислено 501.

948) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { (2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид беше получен с пиридин при 95°C. М+Н Изчислено 492.

949) N- (3-трифлуорометилфенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид беше получен с пиридин при 95°C. М+Н Изчислено 513.

- 950) 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-6-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид беше получен с DIEA при 120°C. М+Н 663,4. Изчислено 662,6.
- 951) (R) N- [3- (2-Хидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 135°C. М+Н 566,5. Изчислено 565,5.
- 952) (S) N- [3- (2-Хидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 135°C. М+Н 566,5. Изчислено 565,5.
- 953) N- [4-трет.-Бутил-3- (1-метил-пиперидин-4-илметокси)-фенил]-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 130°C. М+Н 488,3. Изчислено 487,6.
- 954) N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 135°C. М+Н 550,2. Изчислено 549,5.
- 955) N- [4-Пентафлуороетил-3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 130°C. М+Н 550,1. Изчислено 549,5.
- 956) N- [4-Трифлуорометил-3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с ІрОН като разтворител при 130°C. М+Н 486,3. Изчислено 485,5.
- 957) (S) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с DIEA при 135°C. М+Н 572. Изчислено 571,6.
- 958) (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с DIEA при 130°C. М+Н 622. Изчислено 621,6.

- 959) (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с DIEA при 130°C. М+Н 622,4. Изчислено 621,6.
- 960) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид беше получен с пиридин и ТЕА при 90°C. М+Н 474.
- 961) N- (3-Трифлуорометил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил) -амино) -никотинамид беше получен с пиридин и ТЕА при 90°C. М+Н 486.
- 962) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2-{ [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид беше получен с пиридин и ТЕА при 90°C. М+Н 465.
- 963) N- [3- (3-Пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с пиридин при 90°C. М+Н 498. Изчислено 497,6.
- 964) N- [3- (3-Морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен при 130°C без разтворител. М+Н 500. Изчислено 499,2.
- 965) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид беше получен при 130°C без разтворител. М+Н 602. Изчислено за $C_{30}H_{34}F_3N_5O_5$: 601,6.
- 967) N- (4-трет.-Бутил-3- [2- (1-Вос-пиперидин-4-ил) -етокси] -фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с DIEA и IpOH при 130°C. М+Н 574,6.
- 968) N- [4-трет.-Бутил-3- (1-метил-азетидин-3-илметокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с IpOH и DIEA при 130°C. М+Н 546.
- 969) N- (3, 3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ -бензо [д] изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид

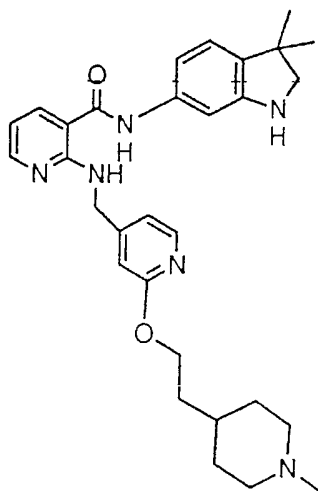
беше получен без разтворител при 130°C. М+Н 424. Изчислено 423.

- 970) N- [1,1,4,4-Тетраметил-1,2,3,4-тетрахидро-нафт-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен без разтворител при 130°C. М+Н 415. Изчислено 414.
- 971) N- {4- [1-Метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} - 2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с пиридин. М+Н 444. Изчислено 443,27.
- 972) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- {4- [1-метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етил] -фенил} -никотинамид беше получен с пиридин и NaHCO_3 при 110°C. MS: 473 (М+Н). Изчислено за $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$: 472,6.
- 973) N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с IrOH при 120°C. М+Н 375. Изчислено за $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$: 374.
- 974) 2- { [2- (3-Диметиламино-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино} - N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид. М+Н 524. Изчислено 523,2.
- 975) N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] - 2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 470,4. Изчислено 469,21.
- 976) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино } -N- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил - фенил] -никотинамид. М+Н 597,0. Изчислено 596,31.
- 977) N- [3- (азетидин-3-илметокси) - 5-трифлуорометил-фенил] - 2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 458,1. Изчислено 457,2.
- 978) N- (3-Хидрокси-5-трифлуорометил-фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 388,9. Изчислено 388,11.

- 979) N- (2-Ацетил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -
2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 430.
Изчислено 429,22.
- 980) N- [2- (4-метокси-бензил) -4,4-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-7-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино]-никотинамид.
М+Н 522,3. Изчислено 521,24.
- 981) N- (2-Ацетил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -
2- [(хинолин-4-илметил) -амино] -бензамид. М+Н 479. Изчислено
478,24.
- 982) 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -
4-трифлуорометил-фенил] -никотинамид. М+Н 486. Изчислено 485.
- 983) 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -
амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н 500,5.
Изчислено 499,5.
- 984) N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -4-трет.-бутил-фенил] -2-
[(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 546. Изчислено
545.
- 985) Метил естер на 2-Метил-2- [4- ({2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -
пиридин-3-карбонил} -амино) -фенил] -пропионова киселина. М+Н
405. Изчислено 404.
- 986) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -
пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 504,3.
Изчислено 503.
- 987) N- (4-пентафлуороетил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-
пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н
566,3. Изчислено 565.
- 988) N- (4-трифлуорометил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-
пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н
516,0. Изчислено 515.

- 989) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пирролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид. М+Н 488,4. Изчислено 487.
- 990) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пирролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид. М+Н 543,5. Изчислено 542.
- 991) N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- (2,3-дихидро-бензо [1,4] диоксин-6-иламино) -никотинамид. М+Н 459,3.
- 992) 2- ({2- [2- (1-Метил-пирролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид. М+Н 500,4. Изчислено 499.

Пример 993



**N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -
никотинамид**

N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид (300 mg, Пример 871) беше разтворен в концентрирана HCl (20 ml) и EtOH (20 ml) и нагряван при 70°C в продължение на 4 h.

Сместа беше концентрирана и остатъкът беше разреден с наситен NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органичният пласт беше подсушен над Na_2SO_4 и концентриран, за да се добие желаното съединение. $M+H$ 515.

Изчислено за $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2$: 514.

Следните съединения (Примери 995-1009) бяха синтезирани чрез гореописания метод, освен ако специално не е описано друго.

995) N- (2,2-Диметил-3,4-дихидро-2H-бензо [1,4] оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. $M+H$ 390,3. Изчислено 389,4.

996) N- (4,4-Диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. $M+H$ 388,3.

997) N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ([2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино) - никотинамид. $M+H$ 501,3. Изчислено 500,3.

998) N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с 1N HCl в етер и диоксан при СТ. $M+H$ 457,2. Изчислено 456,7.

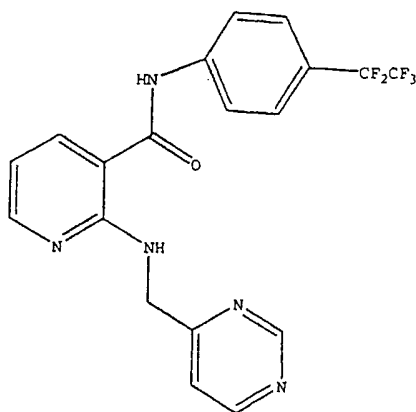
999) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) - никотинамид. $M+H$ Изчислено 500,65.

1000) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. $M+H$ 404,3. Изчислено 403,2.

1001) N- [3,3-Диметил-1- (пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с HCl в EtOAc. $M+H$ 501,4. Изчислено 500,3.

- 1002) N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) - 2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 487,4. Изчислено 486,3.
- 1003) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиперидин-4-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид беше получен с HCl в EtOAc.
- 1004) N- [3,3-Диметил-1- (пиролидин-2-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид беше получен с HCl в EtOAc.
- 1005) 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиперазин-1-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид беше получен с HCl в EtOAc. М+Н 501,3.
- 1006) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 503. Изчислено 502.
- 1007) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 529.
- 1008) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид. М+Н 516. Изчислено 515.
- 1009) N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид. М+Н 501,4. Изчислено 500.

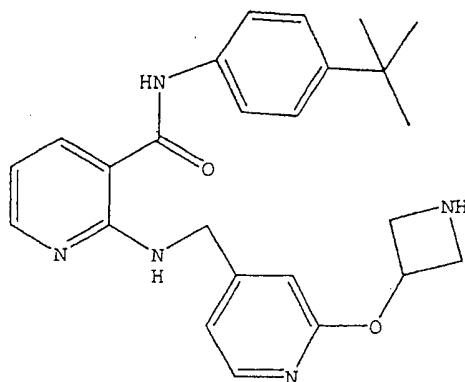
Пример 1010



N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид

2-Амино-N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид (180 mg), TsOH (40 mg) и разтвор от пиридин-4-карбоксалдеhid в DMSO (10 ml) бяха разбърквани при 60°C в продължение на 6 h. После третиран с NaBH₄ (200 mg) и разбърквани в продължение на 2 h при СТ. MS (ES+) : 566,3 (M+H). Изчислено за C₂₆H₂₈F₅N₇O₂ : 565.

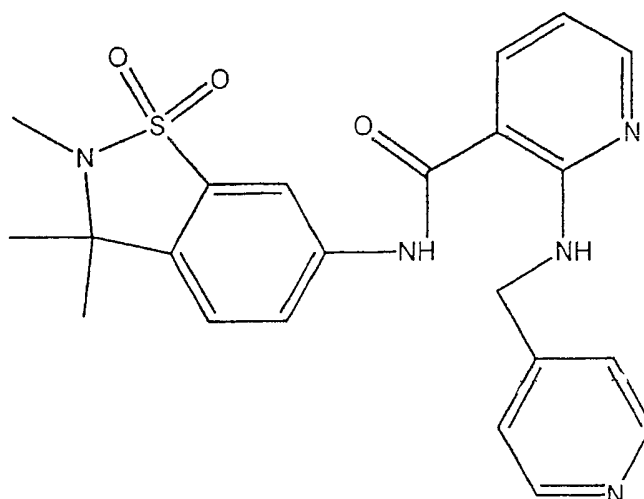
Пример 1011



2- { [2- (Азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) никотинамид

2- { [2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид (210 mg) беше нагряван при кипене с обратен хладник с Et_3SiH (5 ml) и TFA (15 ml) в продължение на 9 h. Сместа беше концентрирана, после разрежена с CH_2Cl_2 (50 ml) и беше промита с наситен NaHCO_3 (50 ml) и солен разтвор (30 ml), подсушена над MgSO_4 и пречистена посредством хроматография върху силикагел (10 % MeOH / 2M NH_3 90 % EtOAc), при което продуктът се получи като жълто твърдо тяло. $\text{M}+\text{H}$ 432,5. Изчислено за $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$: 431,2.

Пример 1012



N- (2,3,3-Триметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н- 1λ' -бензо [д] изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -бензамид

N- (3,3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ' -бензо [д] изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -бензамид (110 mg) беше разтворен в DMF и беше прибавен NaH (30 mg). Сместа беше разбърквана в продължение на 15 min, после беше прибавен MeI (18 ul) и разбърквано в продължение на 10 min. Разтворителят беше изпарен и

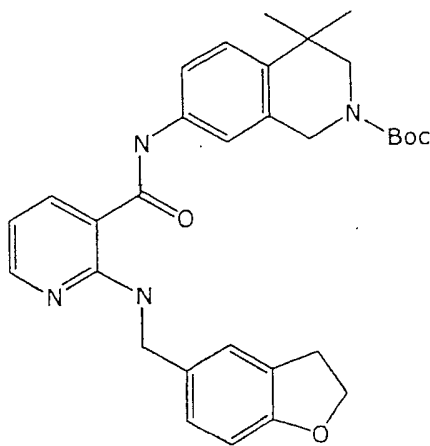
беше извършено пречистване чрез подготвителна тънкопластова хроматография (10 % MeOH/EtOAc), за да се получи продуктът. М+Н 438. Изчислено за $C_{22}H_{23}N_5O_3S$: 437,1.

Следните съединения (Примери 1013-1014) бяха синтезирани чрез гореописания метод, освен ако специално не е описано друго.

1013) N- [3,3-Диметил-1,1-диоксо-2- (2-пиперидин-1-ил-етил) -2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо [д] изотиазол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 535. Изчислено за $C_{28}H_{34}N_6O_3S$: 534.

1014) N- [2- (2-Диметиламино-етил) -3,3-диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ'-бензо [д] изотиазол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид. М+Н 495. Изчислено 494.

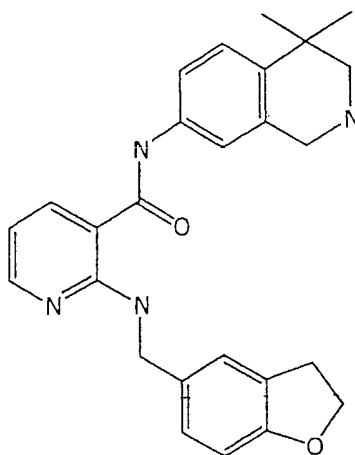
Пример 1015



2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- (1-Вос-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) -никотинамид

М+Н 529,4. Изчислено за 528,3.

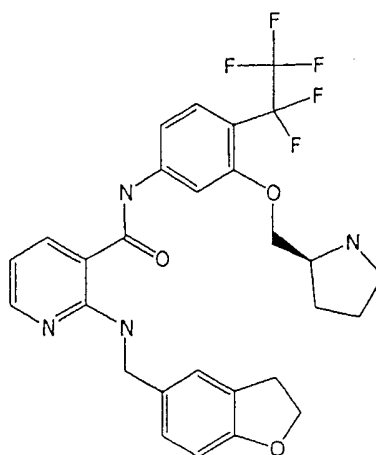
Пример 1016



**2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- (4,4-
диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил) - никотинамид**

M+H 429,2. Изчислено за 228,2.

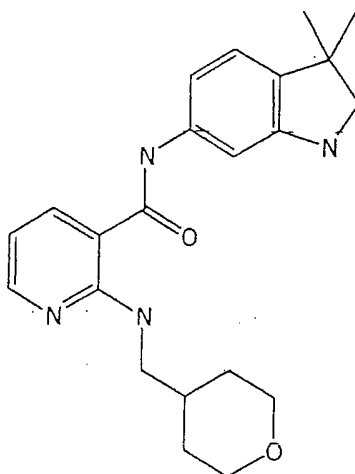
Пример 1017



**2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил) -амино] -N- [4-
пентафлуороетил-3- (пирролидин-2-илметокси) -фенил] -
никотинамид**

M+H 663,4. Изчислено за 662,3.

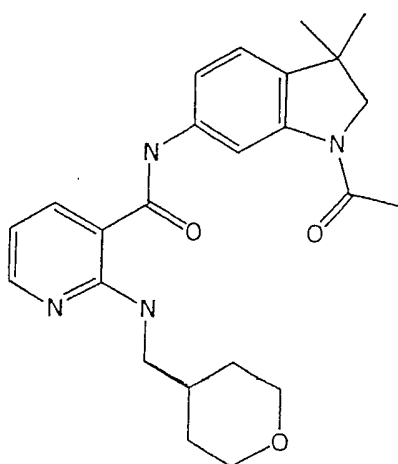
Пример 1018



N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(тетрахидро-пиран-4-илметил) -амино] -никотинамид

М+Н 381,3. Изчислено.

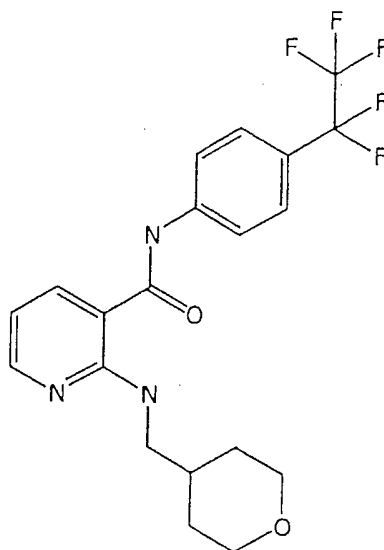
Пример 1019



N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(тетрахидро-пиран-4-илметил) -амино] -никотинамид

М+Н 430. Изчислено.

Пример 1020



**N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- [(тетрахидро-пиран-4-илметил) -
амино] -никотинамид**

M+H 432,2. Изчислено.

Макар че фармакологичните свойства на съединенията с формула I-XII се различават в зависимост от структурните промени, активността, притежавана от съединенията с формула 1-XII, може най-общо да бъде демонстрирана *in vivo*. Фармакологичните свойства на съединенията съгласно изобретението могат да бъдат потвърдени от множество фармакологични изследвания *in vitro*. Примерните фармакологични изследвания, чиито пояснения следват, са проведени със съединенията съгласно изобретението и техни соли. Съединенията съгласно настоящото изобретение показаха инхибиране на KDR киназа при дози, по-малки от 50 μ M.

БИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА

Изследване на пролиферацията на ендотелни клетки от човешка пъпна вена

Ендотелни клетки от човешка пъпна вена са закупени от Clonetics, Inc., под формата на криогенно консервирани клетки, събрани от общ фонд от донори. При преход 1 тези клетки са затоплени и са оставени да се уголемят в среда на EBM-2 комплект до преход 2 или 3. Клетките са трипсинизирани, промити с DMEM + 10 % FBS + антибиотици и центрофугирани с 1000 об/мин в продължение на 10 min. Преди центрофугирането на клетките от тях е отделено малко количество за преброяване на клетките. След центрофугирането средата е отстранена и клетките отново са суспензирани в подходящ обем DMEM + 10 % FBS + антибиотици, за да се постигне концентрация на клетките 3×10^5 клетки/ml. Извършено е ново броене на клетките, за да се потвърди концентрацията им. Клетките са разредени до концентрация 3×10^4 клетки/ml в DMEM + 10 % FBS + антибиотици и 100 μ l от клетките са разпределени върху планшет с 96 ямки. Клетките са инкубирани при температура 37°C в продължение на 22 h.

Преди да изтече инкубационният период са приготвени разредени съдържания от съединенията. Чрез серийно разреждане, кратно на 5,5, са приготвени разредени съдържания в DMSO, чиито концентрации са 400 пъти по-големи от желаните крайни концентрации. По 2,5 μ l от разреденото съдържание на всяко съединение са разредени допълнително в общо 1 ml DMEM + 10 % FBS + антибиотици (400x разредени съдържания).

Приготвена е също среда, съдържаща 0,25 % DMSO за пробата с 0 μ M съединение. След изтичане на 22 часа средата е отстранена от клетките и са добавени 100 μ l от разредените съдържания на всяко вещество. Клетките са инкубирани при температура 37°C в продължение на 2-3 h.

По време на прединкубационния период на съединенията растежните фактори са разреждени до подходящите концентрации. Приготвени са разтвори от DMEM + 10 % FBS + антибиотици, съдържащи или VEGF, или bFGF със следните концентрации: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 и 0 ng/ml. За третираните със съединения клетки са приготвени разтвори от VEGF с 550 ng/ml или bFGF с 220 ng/ml съответно за 50 ng/ml или 20 ng/ml крайни концентрации, тъй като 10 μ l от всеки ще бъдат прибавени към клетките (110 μ l краен обем). След подходящ период от време след добавянето на съединенията се прибавят и растежните фактори. Към един комплект от плочки се добавя VEGF, а към друг комплект от плочки се добавя bFGF. За контролните криви на растежния фактор средата в ямки B4-G6 на комплекти 1 и 2 се заместват със среда, съдържаща VEGF или bFGF с различните концентрации (50-0 ng/ml). Клетките са инкубирани при 37°C в продължение на допълнителни 72 h.

След изтичането на 72-часовия инкубационен период средата е отстранена и клетките са промити двукратно с PBS. След второто промиване с PBS плочките са потупвани внимателно, за да се отстрани излишният PBS и клетките са оставени при -70°C в продължение поне на 30 min. Клетките са затоплени и са анализирани, като е използван флуоресцентен оцветител CyQuant (Molecular Probes C-7026) в съответствие с препоръките на производителя. Пробите са разчетени с помощта на работна станция Victor/Wallac 1420 при 485 nm/530 nm (възбуждане/емисия). Събраните данни са анализирани, като е използвано уравнение със заместване на 4-параметъра в XLFit. След това се определени стойностите на IC₅₀.

Примери 4; 7, 20-21, 25-26, 28. 33, 67, 72 (f-i, n-o), 78, 82, 84, 86, 94-95, 97-100, 105, 111-112, 115-118, 130, 133, 138, 140, 151, 154-156, 158-159, 165, 167, 169, 817, 826-829, 831-838, 840-844, 845, 847-851, 853, 855-860, 862, 864, 873, 900, 904-905, 916-917, 922-924, 942-944, 946,

951, 952, 954-955, 963-964, 973, 977-978, 982, 985, 991, 995, 1000 и 1008 инхибират VEGF-стимулирана пролиферация на ендотелни клетки на човешка пъпна вена при ниво под 50 nm.

Ангиогенезисен модел

За да се определят ефектите на съединенията съгласно настоящото изобретение върху ангиогенезата *in vivo*, избрани съединение са тествани чрез модела на неоваскуларизация в микроджобове в роговица на плъхове или ангиогенезисно изследване на Пасанити, *Lab. Invest.*, 67, 519-28 (1992).

Модел на неоваскуларизация в микроджобове в роговица на плъхове

Аспекти в живо състояние: Женски плъхове Sprague Dawley с тегло приблизително 250 g бяха разделени по случаен начин в пет групи за третиране. Предварителното третиране с носещия разтворител или съединение беше приложено орално 24 h преди хирургическата интервенция и продължи един път дневно в продължение на още седем дни. В деня на хирургическата интервенция плъховете бяха подложени на временна анестезия в изофлуорова газова камера (при подаване 2,5 литра/min кислород + 5 % изофлуоран). След това в устата на животното беше поставен отоскоп, така че да се визуализират гласните струни. Между гласните струни беше придвижена напред жица с изтъпен край, за да послужи като водач за поставянето на ендотрахиална тefлонова тръба (Small Parts Inc. TFE-standard Wall R-SWTT-18). Към ендотрахиалната тръба беше свързан вентилатор с контролиран обем (Harvard Apparatus, Inc., модел 683), за да доставя смес от кислород и 3 % изофлуоран. След достигане на дълбока анестезия мустаците бяха подрязани ниско и очите и областта около тях бяха внимателно измити с бетадинов сапун и промити със стерилен физиологичен разтвор. Роговиците бяха оросени с една до две капки

пропаракаинов HCl разтвор за местна офталмологична упойка (0,5 %) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL). След това плъхът беше поставен под дисекционния микроскоп и фокусът беше настроен върху повърхността на роговицата. Посредством нож с диамантено острие в средата на роговицата беше направен вертикален срез. Беше създаден джоб, като с помощта на тънка ножица бяха разделени слоевете съединителна тъкан на стромата, спускащи се към лимба на окото. Разстоянието между върха на джоба и лимба беше приблизително 1,5 mm. След като джобът беше направен, под неговия ръб беше втъкнат напоеният нитроцелулозен дисков филтър (Gelman Sciences, Ann Arbor MI.). Тази хирургическа процедура беше извършена и на двете очи. В дясното око бяха поставени дискове, напоени с rHu-bFGF, а в лявото око бяха поставени дискове, напоени с rHu-VEGF. Дискове, напоени с носещ разтворител, бяха поставени и в двете очи. Дискът беше натиснат, за да заеме положение на желаното разстояние от лимбните съдове. Беше нанесен офталмологичен антибиотичен мехлем, за да се предотврати изсъхване и инфекция. След седем дни плъховете бяха умъртвени чрез асфикция посредством CO₂ и очите бяха хирургически енуклеирани. В полукълбото на ретината беше изрязан прозорец, за да се улесни фиксирането, и окото беше оставено във формалин до следващия ден.

Аспекти пост мортъм: След 24-часов престой във фиксатор беше направена дисекция на представляващият интерес участък от роговицата, като той беше отделен от окото с помощта на форцепс и бръснарско ножче. Ретинната полусфера беше изрязана и очната леща извадена и изоставена извън употреба. Сводът на роговицата беше разрязан на две и излишната роговица изрязана. След това ирисът, конюнктивата и свързаните с нея лимбни жлези бяха внимателно отместени встрани. Бяха направени финални срезове, за да се отдели

квадратно парче 3x3 mm, съдържащо диска, лимба и цялата зона на неоваскуларизация.

Запис на общи изображения. На образците от роговица бяха направени дигитални фотографии с помощта на камера Sony CatsEye DKC5000 (A. G. Heinz, Irvine CA), монтирана на стереомикроскоп Nikon SMZ-U (A. G. Heinz). Роговиците бяха потопени в дестилирана вода и фотографирани чрез транс-осветяване при увеличение приблизително 5,0 диаметъра.

Анализ на изображенията: С помощта на дигитален микрограф бяха генерирани многобройни крайни точки, избрани от цялата приготвена за изследване под микроскоп роговица след изрязването, и бяха използвани за анализ на изображенията посредством системата Metamorph image analysis system (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Бяха извършвани три измервания: на разстоянието от местоположението на диска до лимба, на броя кръвоносни съдове, които пресичат перпендикулярната линия с дължина 2,0 mm, минаваща през средата на местоположението на диска, и на процентната площ с кръвоносни съдове от дифузията, определена по отношение на зададена прагова стойност.

Общи рецептури:

0,1 % BSA в PBS носещ разтворител: 0,025 g BSA бяха прибавени към 25,0 ml стерилен IX фосфатен буфериран физиологичен разтвор, беше разклащано внимателно до пълното разтваряне и разтворът беше филтриран с 0,2 μ m. Отделни проби по 1,0 ml бяха разпределени на аликвоти в 25 ампули за еднократна употреба, които бяха съхранявани при температура -20°C до тяхното използване. За приготвянето на rHu-bFGF дисковете една ампула с този 0,1 % BSA разтвор беше оставена да се затопли до стайна температура. След като се затопли, 10 μ l от запаса от 100 mM от разтвора от DTT бяха

добавени към 1 ml ампула с BSA, за да се получи крайна концентрация от 1 mM DTT в 0,1 % BSA.

Разредени съдържания на rHu-VEGF:

Преди да се извърши хирургическото имплантиране на дисковете, 23,8 µl от 0,1 % BSA носещ разтворител бяха прибавени към 10 µg rHu-VEGF лиофилизирана ампула, за да се получи крайна концентрация от 10 µM.

rHu-bFGF: Запас от 180 ng/µl концентрирано съдържание:

R&D rHu-bFGF: 139 µl от подходящия носещ разтворител бяха прибавени допълнително към 25-микрограмовата ампула. Към 13,3 µl от ампулата със запаса [180 ng/µl] бяха добавени 26,6 µl от носещия разтворител, за да се получат 3,75 µM концентрирано съдържание с крайна концентрация.

Приготвяне на нитроцелулозен диск:

Върхът на инжекционна игла 20-ти размер беше отрязан напречно и обработен с фина шкурка, за да се направи замба. Тя бе използвана за отсичане на дискове с диаметър, приблизително равен на 0,5 mm, от нитроцелулозна филтърна хартия (Gelman Sciences). Така приготвените дискове бяха поставени в епендорфови микрофужни епруветки, съдържащи разтвори или с 0,1 % BSA в носещ разтворител PBS, 10 µM rHu-VEGF (R&D Systems, Minneapolis, MN), или 3,75 µM rHu-bFGF (R&D Systems, Minneapolis, MN), и оставени да се напоят в продължение на 45-60 min, преди да се използват. Всеки нитроцелулозен филтърен диск абсорбира приблизително 0,1 µl от разтвора.

В изследването на микроджобове при плъхове съединенията съгласно настоящото изобретения инхибират ангиогенезата при дози, по-малки от 50 mg/kg/дневно.

Туморен модел

A431 клетки (ATCC) са оставени да се разширят в култура, събрани са и са инжектирани подкожно на 5-8-седмични женски голи

мишки (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=5-15). Последващото прилагане на съединение чрез орално приемане (10-200 mg/доза) започва някъде от ден 0 до ден 29 след заплахата с туморни клетки и обикновено продължава един или два пъти дневно, докато продължава експериментът. Развитието на туморния растеж е проследен чрез измервания с триизмерен шублер, и е записан като функция на времето. Първоначален статистически анализ се извършва чрез дисперсионен анализ на многократни измервания (RMANOVA) , последван от пост-хок тестване на Scheffe за множествени сравнения. Самият носещ разтворител (Ora-Plus, pH 2,0) е отрицателната контролна проба. Съединенията съгласно настоящото изобретение са активни при дози, по-ниски от 150 mg.

Модел на аджувантен артрит при плъхове

Моделът на аджувантен артрит при плъхове (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) е използван за тестване на антиартритната активност на съединения с формула I или техни соли. Аджувантният артрит може да се лекува чрез използване на две различни схеми на дозировка: или (i) с начало от имунизирането с аджувант (профилактична дозировка); или от 15-ия ден, когато артритната реакция вече е налице (терапевтична дозировка). За предпочитане е използвана схемата на терапевтичното дозиране.

Тест на аналгезия при плъхове, предизвикана от караджийнан

Тестът на аналгезия при плъхове, предизвикана от караджийнан (екстракт от водорасли carrageenan), беше проведен с материали, реактиви и процедури, специално както е описано от Hargreaves, et al., (Pain, 32, 77 (1988)). Мъжки плъхове Sprague-Dawley бяха третирани, както е описано преди за теста на оток от караджийнан на възглавничките на ходилото. Три часа след инжектирането на carrageenan плъховете бяха поставени в специален плексигласов

контейнер с прозрачен под, под който в качеството на лъчист топлинен източник беше поставена мощна лампа. След първоначален 20-минутен период започна термична стимулация или върху инжектираното ходило, или върху противоположното неинжектирано ходило. Фотоелектронна клетка изключваше лампата и таймера, когато осветяването се възпрепятства поради отдръпване на лапата. Накрая беше измерено времето, след изтичането на което плъхът отдръпва ходилото си. Беше определена латентността на отдръпване в секунди за контролната и за третираната група и беше определена процентното инхибиране на хипералгезийното отдръпване на ходилото.

Рецептури

Настоящото изобретение включва също клас от фармацевтични състави, съдържащи активните съединения с формула I в съчетание с един или повече нетоксични фармацевтично приемливи носители и/или разреждатели, и/или помощни вещества (наричани тук общо „носещи“ материали) и, в зависимост от желанието, други активни съставки. Активните съединения съгласно настоящото изобретение могат да се прилагат по всеки подходящ рутинен начин, за предпочитане под формата на фармацевтичен състав, приспособен именно за този рутинен начин, и в дозировка, която е ефективна за желаното лечение. Съединенията и съставите съгласно настоящото изобретение могат например да се прилагат орално, през лигавици, локално, ректално, пулмонално, примерно чрез инхалационни спрейове или парентерално, включително интраваскуларно, интравенозно, интраперитониално, подкожно, вътремускулно, вътречревно и чрез инфузионни техники, в рецептури за дозирани единици, които рецептури съдържат конвенционални фармацевтично приемливи носители, помощни вещества или носещи разтворители.

Фармацевтично активните съединения съгласно настоящото изобретение могат да бъдат обработвани в съответствие с

конвенционалните фармацевтични методи за получаване на лечебни агенти за прилагане на пациенти, включително хора и други бозайници.

За орално прилагане фармацевтичните състави могат да бъдат примерно под формата на таблетки, капсули, суспензии или течности. Фармацевтичният състав за предпочитане се приготвя под формата на дозирани единици, съдържащи определено количество от активната съставка. Примери за такива дозирани единици са таблетките или капсулите. Например те могат да съдържат количество от активната съставка от около 1 до 2000 mg, за предпочитане от около 1 до 500 mg или 5 до 1000 mg. Подходящата дневна доза за хора или други бозайници може да варира в широки граници в зависимост от състоянието на пациента и други фактори, но и тя също може да се определи чрез рутинни методи.

Количеството на съединенията, които се прилагат, и режимът на дозиране за лечение на болестни състояние със съединенията и съставите съгласно настоящото изобретение зависят от множество фактори, сред които са възрастта, теглото, полът, здравословното състояние на субекта, вида на заболяването, остротата на заболяването, начинът и честотата на прилагане и конкретното използвано съединение. Така режимът на дозиране може да варира в широки граници, но може да се определи рутинно с използване на стандартни методи. Подходяща може да бъде дневна доза от около 0,01 до 500 mg/kg, за предпочитане около 0,1 и около 50 mg/kg, и повече за предпочитане около 0,1 и около 20 mg/kg телесно тегло. Дневната доза може да се прилага на един до четири приема на ден.

За терапевтични цели активните съединения съгласно настоящото изобретение обикновено се комбинират с едно или повече помощни вещества, подходящи за посочения рутинен начин на прилагане. Ако се прилагат пер орално, съединенията могат да бъдат смесени с лактоза, захароза, нишесте на прах, целулозни естери на алканойдни киселини,

целулозни алкилни естери, талк, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, магнезиев оксид, натриеви и калциеви соли на фосфорната и сярната киселина, желатин, акациев клей, натриев алгинат, поливинилпиролidon и/или поливинилов алкохол, и след това да се таблетлетират или капсулират за конвенционално прилагане. Такива капсули или таблетки могат да съдържат рецептура за контролирано освобождаване, както това може да се постигне при дисперсия на активно съединение в хидроксипропилметил целулоза.

При случаите на псориазис и други кожни състояния може да бъде за предпочитане върху засегнатите участъци да се прилага от два до 4 пъти дневно локален препарат от съединенията съгласно изобретението.

Подходящите за локално приложение рецептури включват течни или полутечни, подходящи за проникване през кожата препарати (примерно линименти, лосиони, мехлеми, кремове или пасты) и капки, подходящи за прилагане в очите, ушите и носа. Подходяща локална доза от активната съставка на съединение съгласно изобретението е от 0,1 до 150 mg, приемана от един до четири пъти дневно, за предпочитане един или два пъти дневно. За локално прилагане активната съставка може да съставлява от 0,001 % до 10 % w/w, примерно от 1 % до 2 % тегловни от рецептурата, макар че тя може да съставлява до 10 % w/w, но за предпочитане не повече от 5 % w/w, и повече за предпочитане от 0,1 % до 1 % от рецептурата.

Когато рецептурата е за мехлем, активните съставки могат да се употребяват или с парафинова, или с податлива на сместване с вода мехлемна основа. Друга възможност е активната съставка да бъде включена в рецептура под формата на крем с маслено-водна кремова основа. Ако се желае, водната фаза на кремовата основа може да съдържа например поне 30 % w/w поливалентен алкохол, примерно пропилен гликол, бутан-1,3-диол, манитол, сорбитол, гликорол,

полиетилен гликол и смес от изброените. Локалната рецептура може по желание да включва съединение, което повишава абсорбцията или проникването на активната съставка през кожата или други засегнати участъци. Примерите за такива усилватели на дермалното проникване включват диметилсулфоксид и сродни аналози.

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат прилагани и посредством трансдермални приспособления. За предпочитане трансдермалното прилагане се постига с използване на пластир или от типа резервоар и от типа пореста мембрана, или от разновидност с твърда матрица. Във всеки от случаите активният агент се подава непрекъснато от резервоара или от микрокапсули през мембрана към промокаем за активния агент адхезив, който е в контакт с кожата или лигавица на реципиента. Ако активният агент се абсорбира през кожата, на реципиента се прилага контролиран и предварително определен приток от активния агент. В случаите на микрокапсули капсулиращият агент може да служи и като мембрана.

Маслената фаза на емулсиите съгласно настоящото изобретение може да бъде създадена от познати съставки по познат начин. Фазата може да съдържа както само емулгатор, така и смес от поне един емулгатор с масти или масло или едновременно с масти и масло. За предпочитане се включва хидрофилен емулгатор заедно с липофилен емулгатор, който действа като стабилизатор. За предпочитане е също да се включат едновременно и масти и масло. Заедно емулгаторът или емулгаторите със или без стабилизатор(и) образуват така наречения емулгаторен восък, а восъкът заедно с маслото и мастите образува така наречената емулгаторна мехлемна основа, която образува маслената дисперсна фаза на кремове рецептури. Емулгатори и емулгаторни стабилизатори, подходящи за употреба в рецептура на настоящото изобретение са Tween 60, Span 80, цетостеарилов алкохол, миристилов алкохол, глицериллов моностеарат, натриев лаурил сулфат,

глицерил дистеарат самостоятелно или с восък или други познати в тази сфера материали.

Изборът на подходящи масла или масти за рецептурата се основава на постигането на желаните козметични свойства, тъй като разтворимостта на активните съединения в повечето масла, които биха се използвали във фармацевтичните емулсии, е много ниска. Така кремът за предпочитане трябва да е продукт, който не е мазен, не оставя петна, изпира се лесно и е с подходяща консистенция, за да се избегне изтичането от туби и други опаковки. Могат да се използват, моно- или двуосновни алкални естери с права или разклонена верига, като например ди-изоадипат, изоцетил стеарат, пропилен гликол диестер на кокосови мастни киселини, изопропил миристат, децил олеат, изопропил палмитат, бутил стеарат, 2-етилхексил палмитат или смес от естери с разклонена верига. Те могат да се използват самостоятелно или в комбинация в зависимост от изискваните свойства. Като друга възможност могат да се използват липиди с висока точка на топене, като например бял мек парафин и/или течен парафин, или други минерални масла.

Рецептурите, подходящи за локално приложение в очите, включват също капки за очи, в които активните съставки са разтворени или суспензирани в подходящ носител, и по-специално във воден разтворител за активните съставки. Активните съставки присъстват в такива рецептури в концентрации от 0,5 до 20 %, с предимство от 0,5 до 10 % и по-специално около 1,5 % w/w.

Рецептурите за парентерално прилагане могат да бъдат под формата на водни или неводни изотонични стерилни инжекционни разтвори или суспензии. Тези разтвори и суспензии могат да бъдат приготвени от стерилни прахове или гранули, като се използват един или повече от носителите или разредителите, споменати за рецептурите за орално прилагане, или като се използват други

подходящи диспергиращи или омокрящи агенти и суспензиращи агенти. Съединенията могат да бъдат разтворени във вода, полиетилен гликол, пропилен гликол, етанол, царевично олио, олио от памукови семена, фъстъчено масло, сусамено масло, бензилов алкохол, натриев хлорид, трагантен клей, и/или различни буфери. Други помощни вещества и начини на прилагане са добре и широко познати във фармацевтичната област. Активният компонент може да се прилага също и чрез инжекция, примерно като състав с подходящи носители, включващи физиологичен разтвор, декстроза или вода, или с циклодекстрин (примерно Каптизол), солюбилизация със съразтворител (примерно пропилен гликол) или мицелобразуваща солюбилизация (примерно Tween 80). Стерилният инжекционен препарат може да бъде също стерилен инжекционен разтвор или суспензия в нетоксичен парентерално приемлив разредител или разтворител, примерно разтвор в 1,3-бутандиол. Сред приемливите разтворители и носители, които могат да се използват, са вода, Рингеров разтвор и изотоничен разтвор на натриев хлорид. Освен това като разтворители или суспензионна среда се конвенционално използват стерилни фиксирани масла. За тази цел може да се използва всяко меко фиксирано масло, включително синтетични моно- и диглицериди. Приложение при приготвянето на състави за инжектиране намират също и мастни киселини, примерно олеинова киселина.

За пулмонално прилагане фармацевтичните състави могат да се прилагат под формата на аерозол или с инхалатор, включително сух прахов аерозол.

Супозитории за ректално прилагане на лекарството могат да бъдат приготвени чрез смесване на лекарството с подходящ недразнещ ексипиент, като например какаово масло и полиетилен гликоли, които са твърди при нормални температури, но течни при ректална

температура, и следователно ще се разтопят в ректума и ще освободят лекарството.

Фармацевтичните състави могат да бъдат подложени на конвенционални фармацевтични операции, примерно стерилизация, и/или могат да съдържат конвенционални помощни вещества, примерно консерванти, стабилизатори, омокрящи агенти, емулгатори, буфери и т.н. Таблетките и хапчетата могат освен това да се приготвят с ентерично покритие. Такива състави могат също да включват помощни вещества, примерно омокрящи, подслаждащи, ароматизиращи и парфюмиращи агенти.

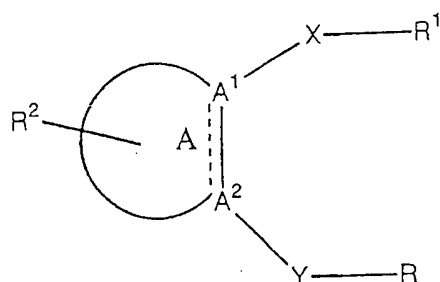
Гореизложеното е само илюстрация на изобретението и не е предназначено да ограничи изобретението до посочените съединения. За разновидности и промени, които са очевидни за всеки специалист в областта, се подразбира, че са в обхвата и същността на изобретението, дефинирани в патентните претенции.

От гореизложеното описание всеки специалист в областта може лесно да установи съществените характеристики на това изобретение и без да се отклонява от духа и неговия обхват, да направи различни промени и модификации на изобретението, за да го адаптира за различно използване и към различни условия

Всички споменати литературни източници, патенти, заявки и публикации са включени тук чрез отправка към тяхната цялост, все едно, че са изписани тук.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула I

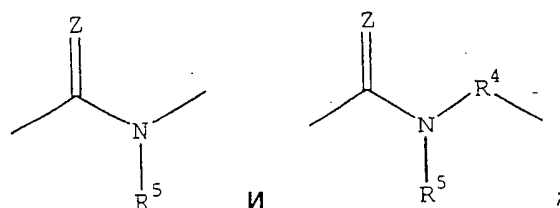


в която всяко A^1 и A^2 е независимо С или N;

пръстен А е избран от

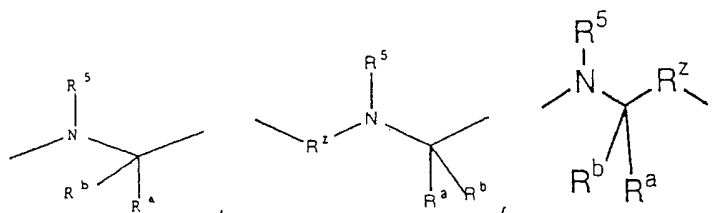
- 5- или 6-членен частично наситен хетероциклил,
- 5- или 6-членен хетероарил,
- 9- или 10-членен кондензиран частично наситен хетероциклил,
- 9-, 10- или 11-членен кондензиран хетероарил,
- нафтил, и
- 4-, 5- или 6-членен циклоалкенил;

X е избрано от



Z е кислород или сяра;

Y е избрано от



е) циклоалкенил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо подбрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкиленил}R^{14})$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, нисш алкил, заместен с R^2 , циано, нитро, нисш алкенил и нисш алкинил;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-COR^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен фенилалкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен хетероарилалкиленил, по избор заместен фенил, нисш алкил, циано, нисш хидроксиалкил, нисш карбоксиалкил, нитро, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш аминоксил, нисш алкиламиноалкил и нисш халоалкил;

R^3 е независимо подбрано от H, нисш алкил, фенил, 5-6-членен хетероциклил, C_3-C_6 циклоалкил и нисш халоалкил;

R^4 е независимо подбрано от C_2-C_4 алкиленил, C_2-C_4 алкениленил и C_2-C_4 алкиниленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$;

R^5 е подбрано от H, нисш алкил, фенил и нисш аралкил; и

R^6 е подбрано от H или C_{1-6} -алкил;

R^{14} е подбрано от H, фенил, 5-6-членен хетероциклил и C_3-C_6 циклоалкил;

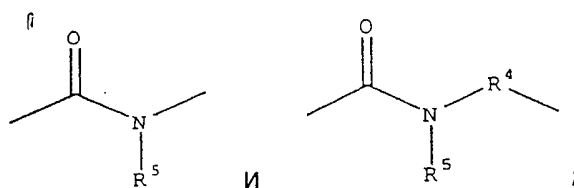
и негови фармацевтично приемливи негови соли;

при условие, че A не е нафтил, когато X е $-C(O)NH-$ и R^1 е фенил, когато Y е $-NHCH_2-$ и когато R е 4-пиридил; още при условие, че A не е пиридил, когато X е $-C(O)NH-$ и когато Y е $-NHCH_2-$ и когато

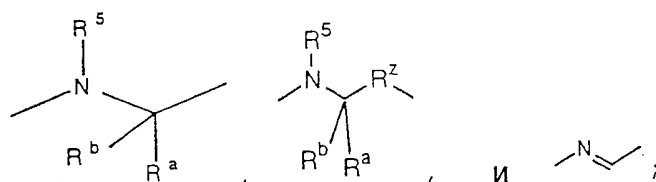
R е 4-пиридилпиперидин-4-ил, 1-тертбутилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил или 1-циклоалкилпиперидин-4-ил; още при условие, че A не е пиридил, когато X е $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ и когато R^1 е 4- [3- (3-пиридил) -5-(трифлуорометил) -1H-пиразол-1-ил] фенил, когато Y е $-\text{NHCH}_2-$ и когато R е 4-пиридил; и още при условие, че R не е незаместен 2-тиенил, 2-пиридил или 3-пиридил, когато Y е $-\text{NHCH}_2-$.

2. Съединение, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи соли, в което A е избрано от 5- или 6-членен частично наситен хетероциклил.

3. Съединение, съгласно претенция 2, и негови фармацевтично приемливи соли, в което A е избрано от дихидропиран, дихидротиенил, дихидрофурил, оксо-дихидрофурил, пиролинил, дихидротиазолил, дихидро-оксазолил, дихидро-изотиазолил, дихидро-изоксазолил, имидазолинил и пиразолинил;
X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3 - C_4 циклоалкил;

R^2 е C_1 - C_2 алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде

заместена с кислороден атом или едно $-NH-$;

R е избрано от заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил,

съдържащ един или повече азотни атоми, и заместен или

незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един

или повече азотни атоми;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо

подбрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$,

$-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор

заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил,

C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е избрано от заместен и незаместен арил, избран от фенил,

нафтил, инденил или тетрахидронафтил, заместен или незаместен

5-6-членен хетероарил и заместен или незаместен 9-10-членен

кондензиран хетероарил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители,

независимо подбрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-SO_2R^3$, $-CO_2R^3$,

$-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2$ алкиленил $R^3)$, $-(C_1-C_2$

алкиленил) NR^3R^3 , $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор

заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил,

по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -

алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -

алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано,

C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H , хало,

$-OR^3$, оксо, $-SR^3$, CO_2R^3 , $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$,

$-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор

заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил,

C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-}

$_3$ -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е избрано от H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3-C_6 циклоалкил и C_{1-2} -халоалкил;

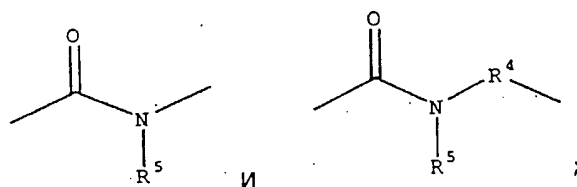
R^4 е C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно -NH- ; и

R^5 е избрано от H и C_{1-2} -алкил.

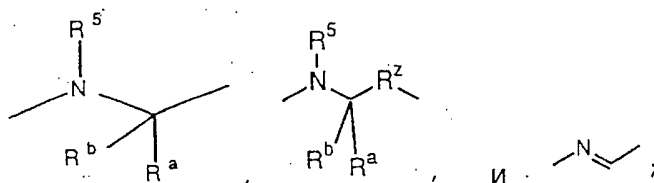
4. Съединение, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи соли, в което A е избрано от 5- или 6-членен хетероарил.

5. Съединение, съгласно претенция 4, и негови фармацевтично приемливи соли, в което A е избрано от пиридил, пиразинил, пирамидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, пиролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, триазолил и изотиазолил;

X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3-C_4 циклоалкил;

R^2 е C_1-C_2 алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно -NH- ;

R е избрано от заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил, съдържащ един или повече азотни атома, и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един или повече азотни атома;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е избрано от заместен или незаместен арил, избран от фенил, нафтил, инденил и тетрахидронафтил, заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил;

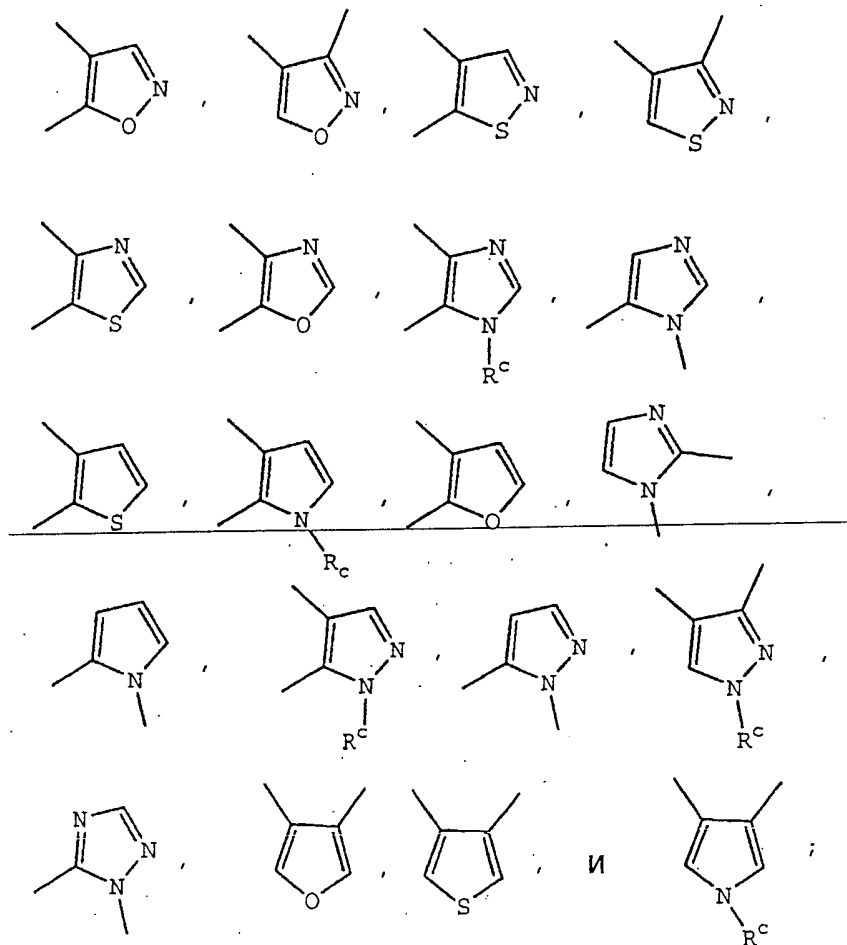
заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-SO_2R^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2$ алкиленил $R^3)$, $-(C_1-C_2$ алкиленил) NR^3R^3 , $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл- C_1-C_2 -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкиленил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е избрано от H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3-C_6 циклоалкил и C_{1-2} -халоалкил;

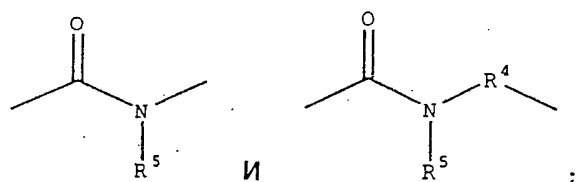
R^4 е C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$; и
 R^5 е избрано от H и C_{1-2} -алкил.

6. Съединение, съгласно претенция 1, в което А е избрано от

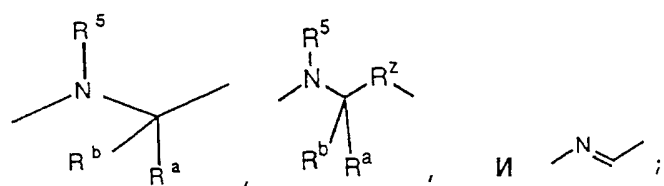


R^c е избрано от H, метил и по избор заместен фенил;

X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкил;

R^Z е $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно -NH- ;

R е избрано от заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми, и заместен или незаместен кондензиран 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, -OR^3 , -SR^3 , $\text{-CO}_2\text{R}^3$, $\text{-CONR}^3\text{R}^3$, -COR^3 , $\text{-NR}^3\text{R}^3$, $\text{-SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $\text{-NR}^3\text{C(O)OR}^3$, $\text{-NR}^3\text{C(O)R}^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е избрано от заместен или незаместен арил, избран от фенил, нафтил, инденил и тетрахидронафтил, заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, -OR^3 , -SR^3 , $\text{-SO}_2\text{R}^3$, $\text{-CO}_2\text{R}^3$, $\text{-CONR}^3\text{R}^3$, -COR^3 , $\text{-NR}^3\text{R}^3$, $\text{-NH(C}_1\text{-C}_2\text{ алкиленил R}^3\text{)}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_2\text{ алкиленил)NR}^3\text{R}^3$, $\text{-SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $\text{-NR}^3\text{C(O)OR}^3$, $\text{-NR}^3\text{C(O)R}^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-}$

алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано,

C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало,

$-OR^3$, оксо, $-SR^3$, CO_2R^3 , $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$,

$-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен

5-6-членен хетероцикпил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил,

циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкенил,

C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е подбрано от H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3-C_6 циклоалкил и

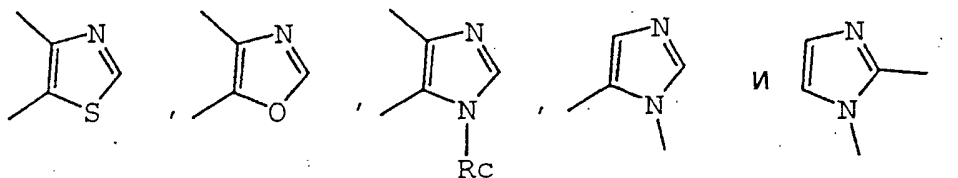
C_1-C_2 халоалкил;

R^4 е C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде

заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$;

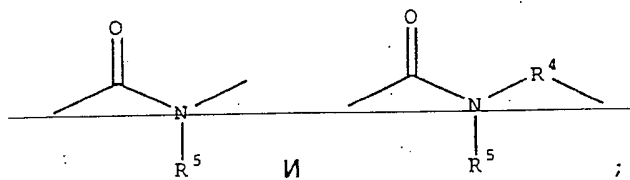
R^5 е подбрано от H и C_{1-2} -алкил.

7. Съединение, съгласно претенция 6, в което A е подбрано от

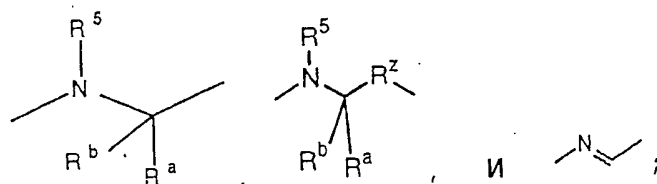


R^C е подбрано от H, метил и по избор заместен фенил;

X е подбрано от



Y е подбрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил;

R^z е C_1 - C_2 алкиленил;

R е избрано от заместен или незаместен 4-пиридил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 4-пиридазинил, 6-пиридазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хинозолинил, триазолил и 4-пиразолил;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е заместен или незаместен заместител, избран от фенил, инденил, тиенил, индолил, пиридил, нафтил, тетрахидронафтил, 2,1,3-бензотиадиазолил, индазолил, хинолил, изохинолил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тетрахидрохинолинил, бензодиоксанил, хиназолинил, фурил и пиролил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2\text{-алкиленил-}R^3)$, $-(C_1-C_2\text{ алкиленил})NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил,

циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро,

C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

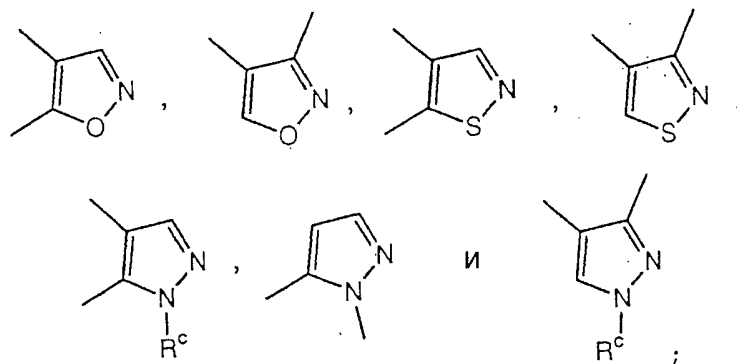
R^3 е избрано от Н, метил, фенил, циклопропил, циклохексил и трифлуорометил;

R^4 е C_{2-3} -алкиленил; и

R^5 е избрано от Н, метил или етил;

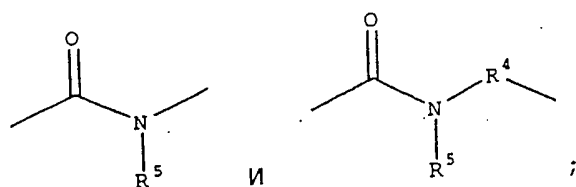
и негови фармацевтично приемливи соли.

8. Съединение, съгласно претенция 6, в което А е избрано от

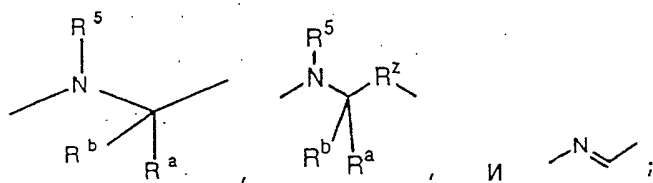


R^c е избрано от Н, метил и по избор заместен фенил;

Х е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от Н, хало и C_{1-2} -алкил;

R^z е C_1 - C_2 алкиленил;

R е избрано от заместен или незаместен 4-пиридил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 4-пиридазинил, 6-пиридазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, триазолил и 4-пиразолил;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е заместен или незаместен заместител, избран от фенил, инденил, тиенил, индолил, пиридил, нафтил, тетрахидронафтил, 2,1,3-бензотиадиазолил, индазолил, хинолил, изохинолил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тетраhydroхинолинил, бензодиоксанил, хиназолинил, фурил и пиролил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2\text{-алкиленил-}R^3)$, $-(C_1-C_2\text{алкиленил})NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

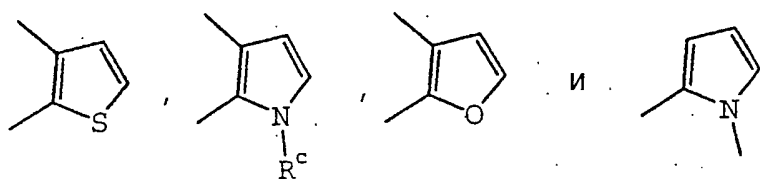
R^3 е избрано от H, метил, етил, циклопропил, циклохексил и трифлуорометил;

R^4 е C_{2-3} -алкиленил; и

R^5 е избрано от H, метил или етил;

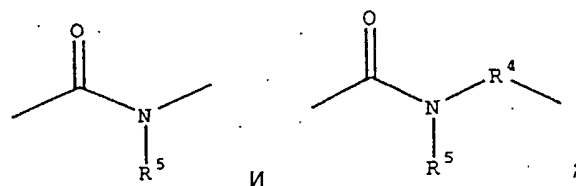
и негови фармацевтично приемливи соли.

9. Съединение, съгласно претенция 6, в което A е избрано от

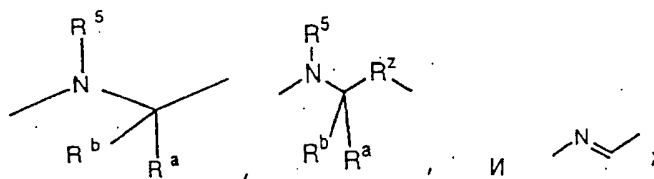


R^C е избрано от H, метил и по избор заместен фенил;

X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало и C_{1-2} -алкил;

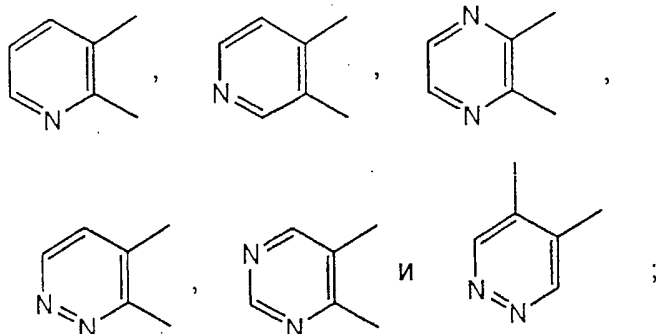
R^z е C_1 - C_2 алкиленил;

R е избрано от заместен или незаместен 4-пиридил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 4-пиридазинил, 6-пиридазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, триазолил и 4-пиразолил;

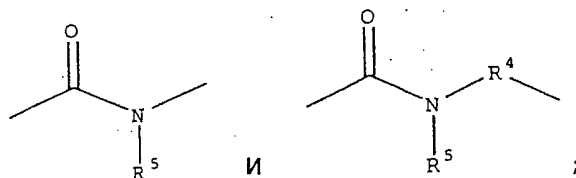
заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, циклоалкил, по избор
 заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил,
 C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;
 R^1 е заместен или незаместен заместител, избран от фенил, инденил,
 тиенил, индолил, пиридил, нафтил, тетрахидронафтил, 2,1,3-
 бензотиадиазолил, индазолил, хинолил, изохинолил, пиримидинил,
 пиридазинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил,
 тиадиазолил, тетраhydroхинолинил, бензодиоксанил,
 хиназолинил, фурил и пиролил;
 заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители,
 независимо избрани от хало, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$,
 $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ алкиленил } \text{R}^3)$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ алкиленил})\text{NR}^3\text{R}^3$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, по избор заместен
 циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор
 заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по
 избор заместен 5-6-членен хетероциклил- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкиленил,
 C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;
 R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало,
 $-\text{OR}^3$, оксо, $-\text{SR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$,
 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, циклоалкил, по избор заместен
 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил,
 циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро,
 C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;
 R^3 е избрано от H, метил, етил, циклопропил, циклохексил и
 трифлуорометил;
 R^4 е C_{2-3} -алкиленил; и
 R^5 е избрано от H, метил или етил;
 и негови фармацевтично приемливи соли.

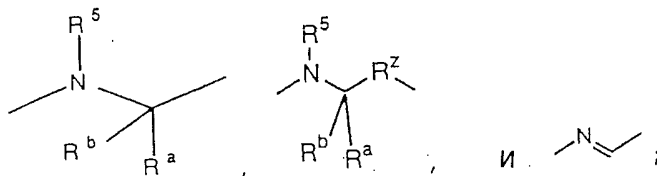
10. Съединение, съгласно претенция 2, и негови фармацевтично приемливи соли; в което А е избрано от



X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало и C_{1-2} -алкил;

R^z е C_1 - C_2 алкиленил;

R е избрано от заместен или незаместен 4-пиридил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 4-пиридазинил, 6-пиридазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, триазолил и 4-пиазолил;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е заместена или незаместена заместителна група, подобрена от фенил, инденил, тиенил, индолил, пиридил, нафтил, тетрахидронафтил, 2,1,3-бензотиадиазолил, индазолил, хинолил, изохинолил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тетраhydroхинолинил, бензодиоксанил, хиназолинил, фурил и пиролил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо подобрени от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2\text{-алкиленил}-R^3)$, $-(C_1-C_2\text{ алкиленил})NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо подобрени от H, хало, $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е избрано от H, метил, етил, циклопропил, циклохексил и трифлуорометил;

R^4 е C_{2-3} -алкиленил; и

R^5 е избрано от H, метил или етил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

11. Съединение, съгласно претенция 10, и негови фармацевтично приемливи соли, в което



X е -C(O)-NH- ;

Y е -NH-CH₂- ;

R е избрано от заместен или незаместен 4-пиридил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 5-индазолил, 4-пиримидинил и 4-пиридазинил;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо подбрани от хало, -OR³, -SR³, -CO₂R³, -CONR³R³, -COR³, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)R³, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, C₁₋₂-алкил, циано, C₁₋₂-хидроксиалкил, нитро и C₁₋₂-халоалкил;

R¹ е избрано от заместен или незаместен фенил, индазолил, индолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, изохинолил, хинолил, тетраhydroхинолил, бензодиоксанил и хиназолинил;

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, независимо подбрани от хало, -OR³, -SR³, -CO₂R³, -CONR³R³, -COR³, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)R³, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁₋₂-алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл-C₁-C₂-алкиленил, морфолинилметил, метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил, C₁₋₂-алкил, циано, C₁₋₂-хидроксиалкил, нитро и C₁₋₂-халоалкил;

R² е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хало, -OR³, оксо, -SR³, -CO₂R³, -CONR³R³, -COR³, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)R³, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикл, по избор заместен фенил, C₁₋₂-алкил,

циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро,

C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

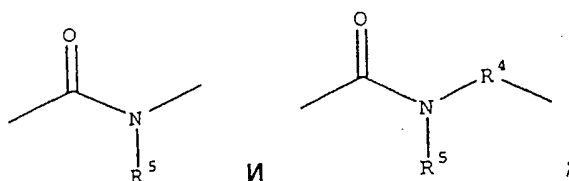
R^3 е избрано от H, метил, етил, циклопропил, циклохексил и трифлуорометил;

R^4 е C_{2-4} -алкиленил; и

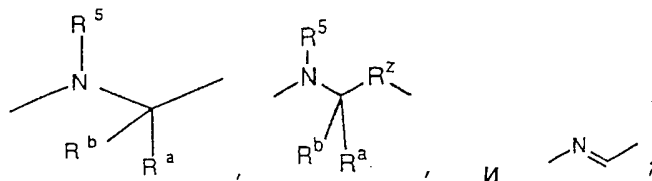
R^5 е избрано от H, метил или етил.

12. Съединение, съгласно претенция 1, в което А е 9- или 10-членен кондензиран частично наситен хетероцикл или 9- или 10-членен кондензиран хетероарил;

X е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3 - C_4 циклоалкил;

R^Z е C_1 - C_2 алкиленил. където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно -NH-;

R е избрано от заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми, и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^1 е избрано от заместен или незаместен арил, избран от фенил, нафтил, инденил и тетрахидронафтил, заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил;

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ алкиленил } \text{R}^3)$, $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ алкиленил})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, по избор заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало, $-\text{OR}^3$, оксо, $-\text{SR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро, C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;

R^3 е избрано от H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3-C_6 циклоалкил и C_1-C_2 халоалкил;

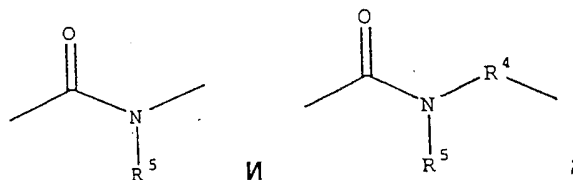
R^4 е C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или с едно $-\text{NH}-$; и

R^5 е избрано от H и C_{1-2} алкил;

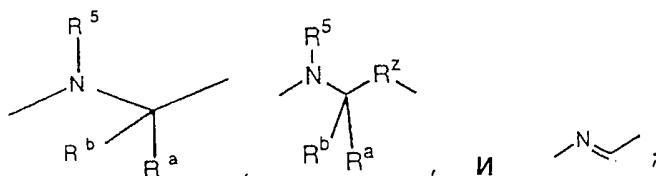
и негови фармацевтично приемливи соли.

13. Съединение, съгласно претенция 1, в което А е избрано от бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, хинолил, изохинолил, нафтиридилил, тетраhydroхинолил, хиноксалилил и хиназолилил; и негови фармацевтично приемливи соли.

14. Съединение, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи соли, в което А е 5- или 6-членен циклоалкенил;
Х е избрано от



Y е избрано от



R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, циано и C_{1-2} -алкил, заместен с R^2 , или R^a и R^b заедно образуват C_3 - C_4 циклоалкил;
 R^2 е C_1 - C_2 алкиленил; където една от CH_2 групите може да бъде заместена с кислороден атом или едно -NH-;

R е избрано от заместен или незаместен 5-6-членен хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми, и заместен или незаместен 9-10-членен кондензиран хетероарил, съдържащ един или повече азотни атоми;

заместеното R е заместено с един или повече заместители, независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, CO_2R^3 , $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор

- заместен 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил,
 C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и C_{1-2} -халоалкил;
 R^1 е избрано от заместен или незаместен арил, избран от фенил,
 нафтил, инденил и тетрахидронафтил, заместен или незаместен
 5-6-членен хетероарил и заместен или незаместен 9-10-членен
 кондензиран хетероарил;
 заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители,
 независимо избрани от хало, $-OR^3$, $-SR^3$, $-SO_2R^3$, $-CO_2R^3$,
 $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-NH(C_1-C_2$ алкиленил $R^3)$, $-(C_1-C_2$
 алкиленил) NR^3R^3 , $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, по избор
 заместен циклоалкил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил,
 по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-2} -
 алкиленил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1-C_2 -
 алкиленил, C_{1-2} -алкил, циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, нитро и
 C_{1-2} -халоалкил;
 R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хало,
 $-OR^3$, оксо, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-CONR^3R^3$, $-COR^3$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$,
 $-NR^3C(O)OR^3$, $-NR^3C(O)R^3$, циклоалкил, по избор заместен
 5-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенил, C_{1-2} -алкил,
 циано, C_{1-2} -хидроксиалкил, C_{1-3} -карбоксиалкил, нитро,
 C_{2-3} -алкенил, C_{2-3} -алкинил и C_{1-2} -халоалкил;
 R^3 е избрано от H, C_{1-2} -алкил, фенил, C_3-C_6 циклоалкил и
 C_1-C_2 халоалкил;
 R^4 е C_{2-3} -алкиленил, където една от CH_2 групите може да бъде
 заместена с кислороден атом или с едно $-NH-$; и
 R^5 е избрано от H и C_{1-2} алкил.

15. Съединение, съгласно претенция 14, в което A е
 циклопентенил, и негови фармацевтично приемливи соли.

16. Съединение, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи соли, подбрани от

N- (4-хлорофенил) -3- [(4-пиридинилметил) амино] -4-
пиридинкарбоксамид;

N- (4-хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-
тиенил) } карбоксамид;

N- фенил {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил) } карбоксамид;

N- (4-хлорофенил) { 2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;

N- {3,4-дихлорофенил} (2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } -карбоксамид;

N- (3-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;

N- (4-хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-
пиридил) } карбоксамид;

N- (4-хлорофенил) {3- [(6-хинолилметил) амино] (2-
пиридил) } карбоксамид;

N- (3,4-дихлорофенил) {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-
пиридил) } -карбоксамид;

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

N- (3,4-дихлорофенил) {6-метил-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

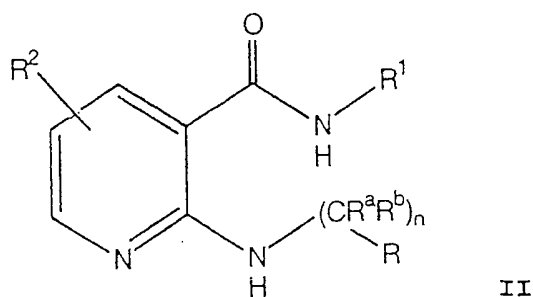
N- (3-флуоро-4-метилфенил) {6-метил-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- (3,4-дихлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-
пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- (4-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;

- {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- (3-флуорофенил) карбоксамид;
- N- (3-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {3 - [(4-пиридилметил) amino] (4-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-флуоро-4-метилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-хинолилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(5-хинолилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилетил) amino] -5- (3-тиенил)- (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {5- (4-метоксифенил) -2- [(4-пиридилметил) amino] - (3-пиридил) } карбоксамид; и
- N- (4-хлорофенил) {5-бромо-2- [(4-пиридилметил) amino] - (3-пиридил) } карбоксамид.

17. Съединение, съгласно претенция 1, с формула II



в която R^a и R^b са независимо подбрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;
 n е 1-2;

R е подбрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор

заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор заместен фенилокси,

бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил-C₁-C₂-

алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен

хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R⁶ е H или C₁₋₆-алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

18. Съединение, съгласно претенция 17,

в което R^a и R^b са H;

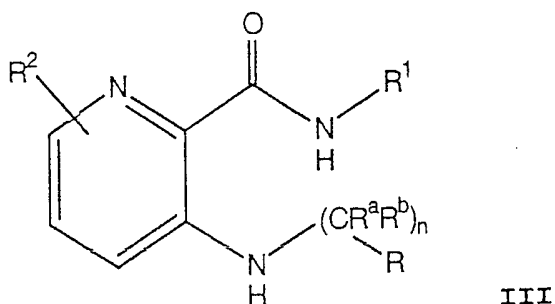
n е 1-2;

R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, триазолил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил, където R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил, фенилметил, морфобинилметил, метилпиперидинилметил, метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и негови фармацевтично приемливи соли.

19. Съединение, съгласно претенция 1, с формула III,



в която R^a и R^b са независимо подбрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$; n е 1-2;

R е подбрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

R е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^1 е подбрано от незаместен или заместен

- арил,
- 5-6-членен хетероарил и
- 9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, подбрани

от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен 5-6-членен хетероцикпил- C_1 - C_2 -алкиленил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

- H,
- хало,

C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R^6 е Н или C_{1-6} -алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли,

20. Съединение, съгласно претенция 19,

в което R^a и R^b са Н;

n е 1-2;

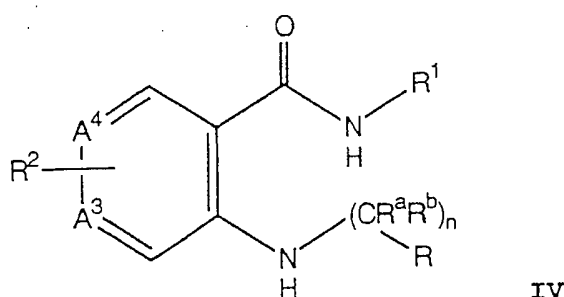
R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил; където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
 хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
 индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензмидазолил,
 бензоксазолил или бензтиазолил,

R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители,
 избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, циклохексил, фенилметил,
 морфолинилметил, метилпипердипимметил,
 метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил,
 фенилокси, метокси и етокси; и

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хлоро, флуоро, бромо, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил; и негови фармацевтично приемливи соли.

21. Съединение, съгласно претенция 1, с формула IV



в която A^3 е подбрано от CR^2 и N;

A^4 е подбрано от CR^2 и N; при условие, че едното от A^3 и A^4 не е CR^2 ;

R^a и R^b са независимо подбрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е подбрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

R е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^1 е подбрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен. хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,
 заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани
 от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор
 заместен фенил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1 -
 C_2 -алкиленил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси,
 бензил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен
 хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

Н,
 хало,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R^6 е Н или C_{1-6} -алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

22. Съединени, съгласно претенция 21,

в което R^a и R^b са Н;

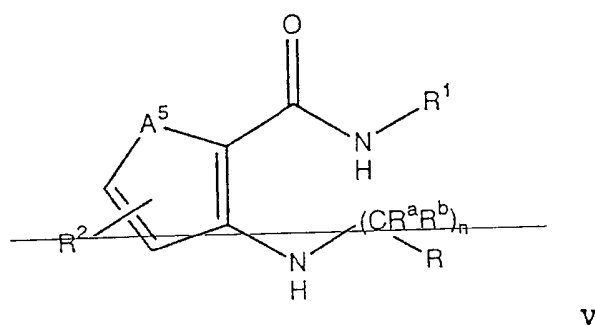
n е 1-2;

R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридирил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил, където R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил, фенилметил, морфолинилметил, метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро, флуоро, бром, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и негови фармацевтично приемливи соли.

23. Съединение, съгласно претенция 1, с формула V



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

където R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало.

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

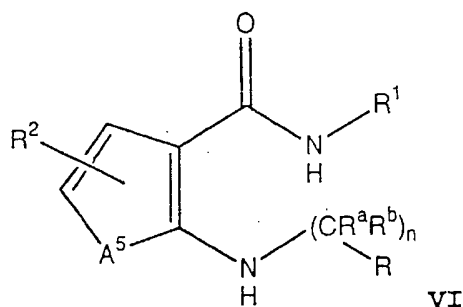
незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R⁶ е H или C₁₋₆-алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

24. Съединение, съгласно претенция 23,
 в което R^a и R^b са H;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;
 R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
 хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
 индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
 бензоксазолил или бензазолил, където R^1 е незаместено или
 заместено с един или повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, циклохексил, фенилметил,
 морфолинилметил, метилпипердинилметил,
 метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил,
 фенилокси, метокси и етокси; и
 R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро,
 флуоро, bromo, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
 карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или
 заместен хетероарил, избран
 от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиразолил;
 и негови фармацевтично приемливи соли.

25. Съединение, съгласно претенция 1, с формула



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е избрано от

- незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

където R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1 - C_2 -алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

Н,
 хало,
 C₁₋₆-алкил,
 C₁₋₆-халоалкил,
 C₁₋₆-алкокси,
 C₁₋₆-халоалкокси,
 C₁₋₆-карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R⁶ е Н или C₁₋₆-алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

26. Съединение, съгласно претенция 25,
 в което R^a и R^b са Н;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;

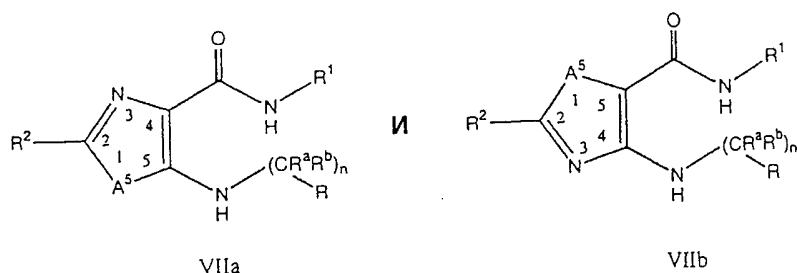
R¹ е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
 хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
 индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
 бензоксазолил или бензтиазолил, където R¹ е незаместен или
 заместен с един или повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, циклохексил, фенилметил,
 морфолинилметил, метилпипердинилметил,

метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от H, хлоро, флуоро, бромо, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, подбран

от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил; и негови фармацевтично приемливи соли,

27. Съединение, съгласно претенция 1, с формула



в която A^5 е подбрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо подбрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е подбрано от

- незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

където R е заместено с един или повече заместители, подбрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R е подбрано от незаместен или заместен арил,

5-6-членен хетероарил и
 9-10-членен кондензиран хетероарил,
 заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани
 от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор
 заместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси,
 бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1 - C_2 -
 алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен
 хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

H,
 хало,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R^6 е H или C_{1-6} -алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

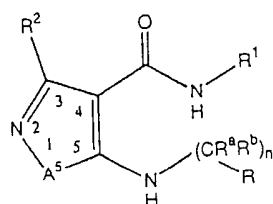
28. Съединение, съгласно претенция 27,
 в което R^a и R^b са H;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;

R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил, хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил или бензтиазолил; където R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил, фенилметил, морфолинилметил, метилпипердинилметил, метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро, флуоро, бром, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

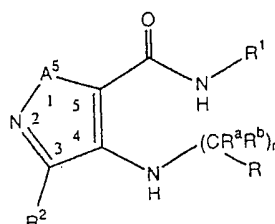
и негови фармацевтично приемливи соли.

29. Съединение, съгласно претенция 1, с формулите



VIIIa

и



VIIIb

в които A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

където R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, C₁₋₆-халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил-C₁-C₂-алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C₁₋₆-халоалкил и C₁₋₆-алкокси;

R² е един или повече заместители, независимо избрани от

H,

хало,

C₁₋₆-алкил,

C₁₋₆-халоалкил,

C₁₋₆-алкокси,

C₁₋₆-халоалкокси,

C₁₋₆-карбоксиалкил,

незаместен или заместен арил и

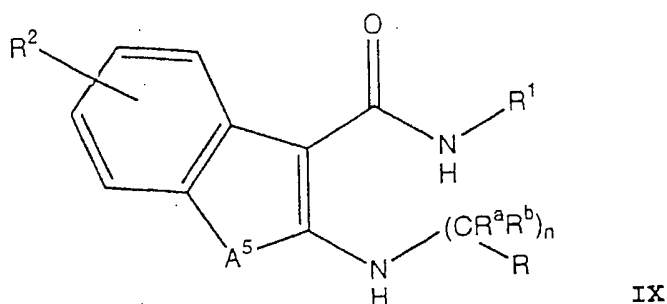
незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R⁶ е H или C₁₋₆-алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

30. Съединение, съгласно претенция 29,
в което R^a и R^b са H;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
повече заместители, избрани
от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил,
трифлуорометил, метокси и етокси;
 R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетраhydroхинолинил,
индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
бензоксазолил или бензтиазолил, където R^1 е незаместено или
заместено с един или повече заместители, избрани
от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил,
фенилметил, морфолинилметил, метилпипердинил-
метил, метилпиперазинилметил, етил, пропил,
трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и
 R^5 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро,
флуоро, бром, амино, хидрокси, метил, етил, пропил,
трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или
заместен хетероарил, избран
от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;
и негови фармацевтично приемливи соли.

31. Съединение, съгласно претенция 1, с формулата



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

R^a и R^b са независимо избрани от H, хало, C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$;

n е 1-2;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,

където R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси, бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1 - C_2 -алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

Н,
 хало,
 C₁₋₆-алкил,
 C₁₋₆-халоалкил,
 C₁₋₆-алкокси,
 C₁₋₆-халоалкокси,
 C₁₋₆-карбоксиалкил,
 незаместен или заместен арил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

R⁶ е Н или C₁₋₆-алкил;

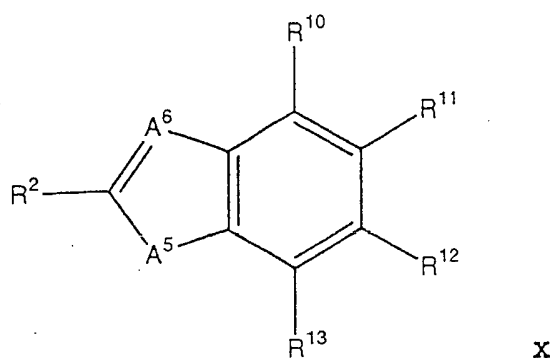
и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

32. Съединение, съгласно претенция 31,
 в което R^a и R^b са Н;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;

R¹ е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
 хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
 индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
 бензоксазолил или бензтиазолил, където R¹ е незаместено или
 заместено с един или повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, циклохексил,
 фенилметил, морфолинилметил, метилпипердинил-

метил, метилпиперазинилметил, етил, пропил,
 трифлуорометил, фенилокси, метокси и етокси; и
 R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро,
 флуоро, бром, амино, хидрокси, метил, етил, пропил;
 трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
 карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или
 заместен хетероарил, избран
 от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;
 и негови фармацевтично приемливи соли.

33. Съединение, съгласно претенция 1, с формулата



в която A^5 е избрано от S, O и NR^6 ;

A^6 е избрано от CR^2 и N;

R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
 - b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран азот-съдържащ хетероарил,
- където R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси;

R^1 е избрано от незаместен или заместен

арил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен кондензиран хетероарил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избраниот хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по изборзаместен фенил, C_{1-6} -халоалкокси, по избор заместен фенилокси,бензил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_1 - C_2 -

алкиленил, по избор заместен хетероарил, по избор заместен

хетероарилокси, C_{1-6} -халоалкил и C_{1-6} -алкокси; R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

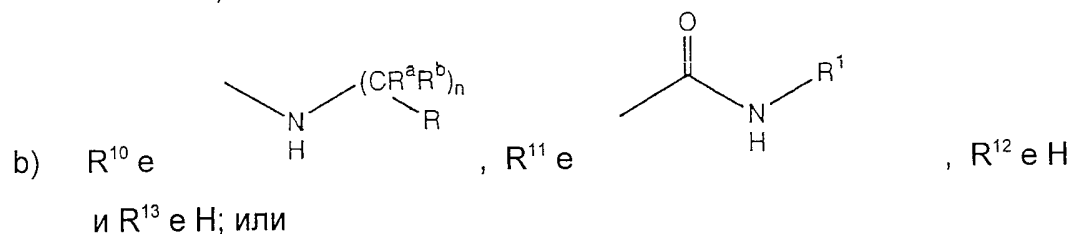
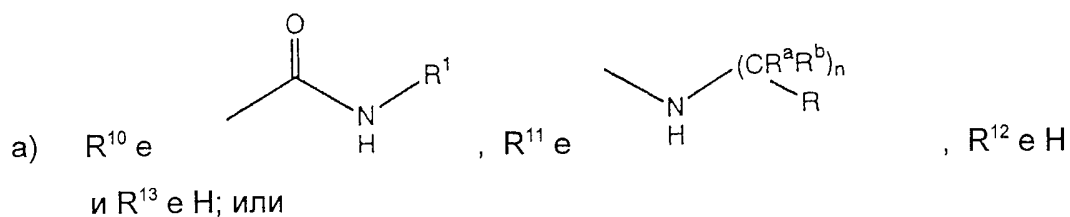
H,

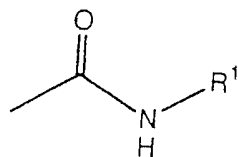
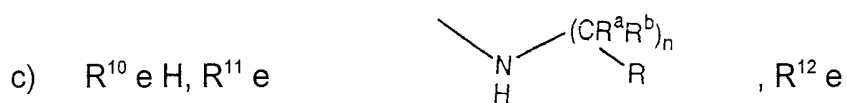
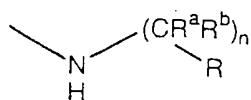
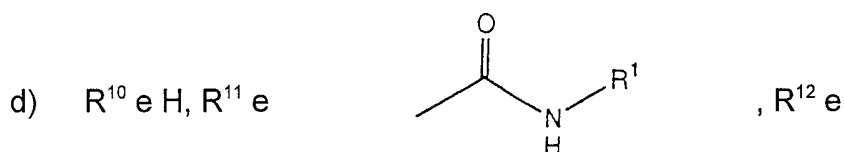
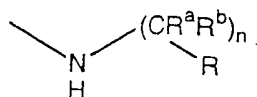
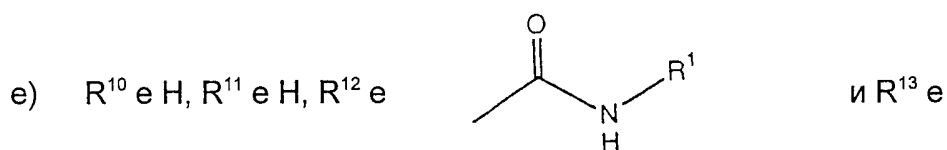
хало,

 C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -халоалкокси, C_{1-6} -карбоксиалкил,

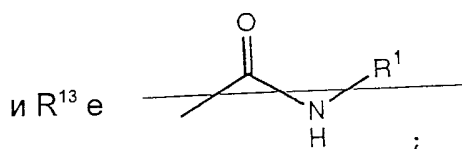
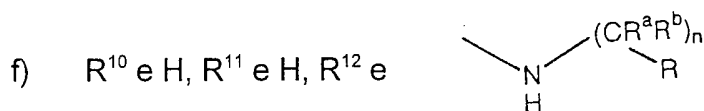
незаместен или заместен арил и

незаместен или заместен 5-6-членен хетероарил; и

 R^6 е H или C_{1-6} -алкил;

и R^{13} е H; илии R^{13} е H; или

; или



R^a и R^b са независимо подбрани от H, хало,

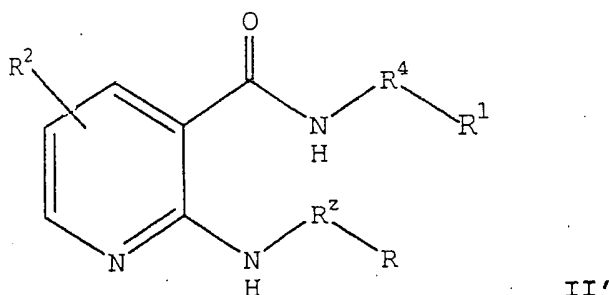
C_{1-4} -алкил и $-N(R^6)_2$; и

n е 1-2;

и негови фармацевтично приемливи изомери и соли.

34. Съединение, съгласно претенция 33,
 в което R^a и R^b са H;
 n е 1-2;
 R е избрано от 4-пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил и
 хинозалинил, където R е незаместено или заместено с един или
 повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси и етокси;
 R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, нафтил, изохинолил,
 хинолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил,
 изоиндолил, нафтиридинил, хинозалинил, тетрахидрохинолинил,
 индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил,
 бензоксазолил или бензтиазолил, където R^1 е незаместено или
 заместено с един или повече заместители, избрани
 от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, циклохексил, фенилметил,
 морфолинилметил, метилпипердинилметил,
 метилпиперазинилметил, етил, пропил, трифлуорометил,
 фенилокси, метокси и етокси; и
 R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от H, хлоро,
 флуоро, bromo, amino, хидрокси, метил, етил, пропил,
 трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси,
 карбоксиметил, незаместен или заместен фенил и незаместен или
 заместен хетероарил, избран
 от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;
 и негови фармацевтично приемливи соли.

35. Съединение, съгласно претенция 1, с формула II'



в която R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероарил,

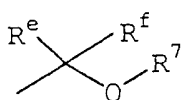
където заместеното R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, оксо, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил, C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкиламино-C₂₋₄-алкиленил, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкокси и по избор заместен хетероциклил-C₂₋₄-алкинил;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

- арил,
- циклоалкил,
- 5-6-членен хетероарил и
- 9-10-членен бицикличен и 11-14-членен трицикличен хетероциклил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁-C₄-алкиленил,

C_{1-2} -халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-
 C_1 - C_4 -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_2 - C_4 -
 алкенил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор
 заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен
 хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-
 C_1 - C_4 -алкокси, по избор заместен 4-6-членен
 хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен
 хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен
 хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен
 хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-2} -халоалкил, C_{1-4} -аминоалкил,
 нитро, amino, хидрокси, оксо, циано, $-NHC(O)NH_2$,
 алкилкарбониламино, аминосулфонил, C_{1-2} -алкилсулфонил,
 халосулфонил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил,
 C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -
 алкокси, C_{1-4} -алкоксикарбонил, C_{1-4} -алкоксикарбониламино- C_{1-4} -
 алкил, C_{1-4} -хидроксиалкил,



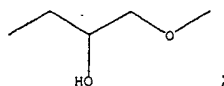
и C_{1-4} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

Н,
 хало,
 хидрокси,
 amino,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-2} -алкиламино,
 аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
 циано,

C_{1-2} -хидроксиалкил,
 нитро,
 C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 5-6-членен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино,
 незаместен или заместен фенил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероциклил;

R^4 е избрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил и



R^z е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен халоалкил, амино- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил;

R^e и R^f са независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил; и

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_3 -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

при условие, че R^2 не е H, или при условие, че R^1 не е хетероарил или арил, или при условие, че R е заместено с по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино- C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси или по избор заместен хетероциклил- C_{2-4} -алкинил, или при условие, че R^1 е заместено с по избор заместен фенилокси, по избор заместен 5-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 5-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 5-6-членен

хетороциклиламино, по избор заместен 5-6-членен
хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6 -членен
хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси или
 C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси; и още при условие, че R
не е 3-пиридил когато R^5 е CH_2 ;
и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

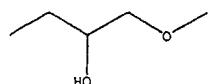
36. Съединение, съгласно претенция 35,
в което R е избрано от 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил,
пиримидинил, триазолил, пиридазинил, индолил, изоиндолил,
индазолил, хинолил, изохинолил, бензотриазолил, 2,3-
дихидробензофурил, 2-оксо-1,2-дихидрохинол-7-ил, нафтиридинил
и хинозалинил, R е незаместено или заместен с един или повече
заместители, избрани от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил,
етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси
и етокси; R_1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, инданил,
инденил, нафтил, циклохексил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил,
тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2-
дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, изохинолил,
хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил,
нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-
хексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-
триазоло[3,4-a]изохинолил, тетрахидрохинолинил, индазолил,
2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил,
бензофурил, дихидро-бензимидазолил, бензимидазолил,
бензоксазолил и бензтиазолил;
 R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители,
избрани от bromo, хлоро, флуоро, йодо, нитро, amino, циано,
аминоетил, Вос-аминоетил, хидрокси, оксо, аминосулфонил, 4-

метилпиперазинилсульфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил)-2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросульфони́л, метилсульфони́л, метилкарбони́л, Вос, пиперидин-1-илметилкарбони́л, 4-метилпиперазин-1-илкарбони́летил, метоксикарбони́л, аминометилкарбони́л, диметиламинометилкарбони́л, 3-етоксикарбони́л 1-2-метил-*fur*-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил), имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, гидроксibuтил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *трет.*-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-гидроксиметил, 1-1-ди(трифлуорометил)-1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-гидроксиетил, 2-гидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокси, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-

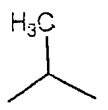
пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R^2 е избрано от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

R^4 е избрано от директна връзка, етил, бутил, и



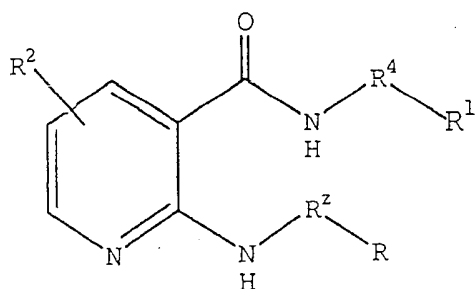
; и



R^2 е избрано от метиленил, етиленил, и аминетиленил;

и негови фармацевтично приемливи производни.

37. Съединение, съгласно претенция 1, с формула XI



XI

в която R е избрано от

- а) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и

b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероарил,

където заместеното R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил, C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкиламино-C₂₋₄-алкинил, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкокси и по избор заместен хетероциклил-C₁₋₄-алкинил;

R¹ е пръстен, избран от незаместен или заместен

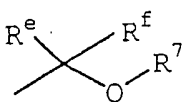
4-6-членен наситен или частично ненаситен моноциклически хетероциклил,

9-10-членен наситен или частично ненаситен бициклически хетероциклил, и

13-14-членен наситен или частично ненаситен трициклически хетероциклил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁-C₄-алкиленил, C₁₋₂-халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₂-C₄-алкенил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил-C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₂-халоалкил, C₁₋₄-аминоалкил, нитро, amino, хидрокси, оксо, циано, аминосулфонил, C₁₋₂-

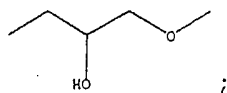
алкилсулфонил, халосулфонил, C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбонил, C₁₋₄-алкоксикарбониламино-C₁₋₄-алкил,

C₁₋₄-хидроксиалкил,  и C₁₋₄-алкокси;

R² е един или повече заместители, независимо подбрани от

Н,
хало,
хидрокси,
амино,
C₁₋₆-алкил,
C₁₋₆-халоалкил,
C₁₋₆-алкокси,
C₁₋₂-алкиламино,
аминосулфонил,
C₁₋₄-циклоалкил,
циано,
C₁₋₂-хидроксиалкил,
нитро,
C₂₋₃-алкенил,
C₂₋₃-алкинил,
C₁₋₆-халоалкокси,
C₁₋₅-карбоксиалкил,
5-6-членен хетероцикл-С₁₋₆-алкиламино,
незаместен или замесен фенил и
незаместен или замесен 5-6-членен хетероцикл;

R⁴ е подбрано от директна връзка, C₁₋₄-алкил, и



R^z е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен халоалкил, аминок- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил;
 R^e и R^f са независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил; и
 R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикл, по избор заместен 4-6-членен хетероцикл- C_1 - C_3 -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;
и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

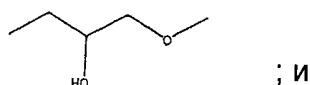
38. Съединение, съгласно претенция 37,

в което R е избрано от 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, пиримидинил, триазолил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, бензотриазолил, нафтиридирил и хинозалирил, където R е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, аминок, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокси; R_1 е избрано от 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, дихидро-бензимидазолил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]изохинолил и тетрахидрохинолинил;

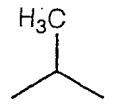
R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от бром, хлоро, флуоро, йодо, нитро, аминок, циано, аминокетил, Вос-аминокетил, хидрокси, оксо, аминоксулфонил, 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2- (1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1- (4-морфолинил) -

2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросульфонил, метилсульфонил, метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил, аминометилкарбонил, диметиламинометилкарбонил, 3-етоксикарбонил-2-метил-fur-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил), имидазол, морфолин, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, гидроксипропил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *трет.*-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил, пентафлуоретил, нафтафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-гидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-гидроксиетил, 2-гидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1- (N-изопропиламино)етил, 2- (N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокси, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R^2 е избрано от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, диметиламино, аминсулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избрано от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;
 R^4 е избрано от директна връзка, етил, бутил, и



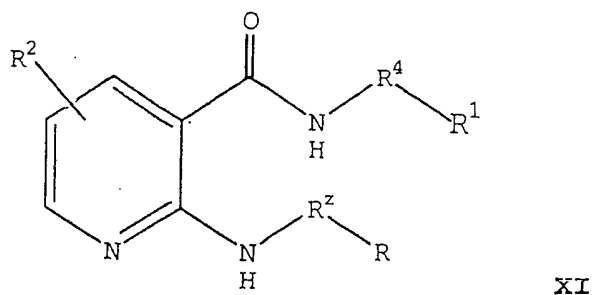
; и



R^z е избрано от метиленил, етиленил, и аминетиленил;

и негови фармацевтично приемливи производни.

39. Съединение, съгласно претенция 1, с формула XI



XI

в която R е избрано от

- незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил и,
 - незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероарил,
- заместеното R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, амино, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил,

C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино- C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси и по избор заместен хетероциклил- C_{2-4} -алкинил;

R^1 е избрано от незаместен или заместен

арил,

циклоалкил,

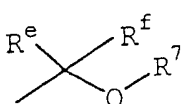
5-6-членен хетероарил и

9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен

хетероциклил,

заместеното R^1 е заместено с един или повече заместители, избрани

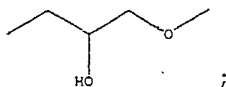
от хало, C_{1-6} -алкил, по избор заместен C_{3-6} -циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_1 - C_4 -алкиленил, C_{1-2} -халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_4 -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_2 - C_4 -алкиленил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_4 -алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-2} -халоалкил, C_{1-4} -аминоалкил, нитро, амино, хидрокси, циано, аминосулфонил, C_{1-2} -алкилсулфонил, халосулфонил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкоксикарбонил, C_{1-4} -алкоксикарбониламино,

C_{1-4} -алкил, C_{1-6} -хидроксиалкил,  и C_1 -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

хало,
 хидрокси,
 amino,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -алкиламино,
 аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
 циано,
 C_{1-2} -хидроксиалкил,
 нитро,
 C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 5-6-членен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино,
 незаместен или заместен фенил и
 незаместен или заместен 5-6-членен
 хетероциклил;

R^4 е подбрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил, и



R^2 е подбрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен
 халоалкил, amino- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил;

R^e и R^f са независимо подбрани от H и C_{1-2} -халоалкил, и

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикпил- C_1-C_3 -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил; и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

40. Съединение, съгласно претенция 39, в което R е избрано от 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, пиримидинил, триазолил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, бензотриазолил, нафтиридинил и хинозалинил;

R е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, amino, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокси;

R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, инданил, инденил, нафтил, циклохексил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинилил, изохинолил, хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-a]изохинолил, тетрахидрохинолинил, индазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил, бензофурил, дихидро-бензимидазолил, бензимидазолил, бензоксазолил и бензтиазолил;

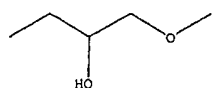
R^1 е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от бром, хлор, флуор, йод, нитро, amino, циано, aminoетил, Вос-aminoетил, хидрокси, оксо, аминсулфонил, 4-етилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил,

морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2- (1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил) - 2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросульфонил, метилсульфонил, метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил, аминометилкарбонил, диметиламинометилкарбонил, 3-етоксикарбонил-2-метил-фур-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил), имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, гидроксипропил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *трет.*-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил, нафтафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-гидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил) -1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-гидроксиетил, 2-гидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1- (N-изопропиламино)етил, 2- (N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофеноксид, фенилоксид, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1- илметокси, 1-метил-пирол-2-

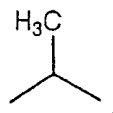
илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пиперидин-4-илметокси, пиперидин-4-илметокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R^2 е избрано от хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуриил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

R^4 е избрано от директна връзка, етил, бутил, и



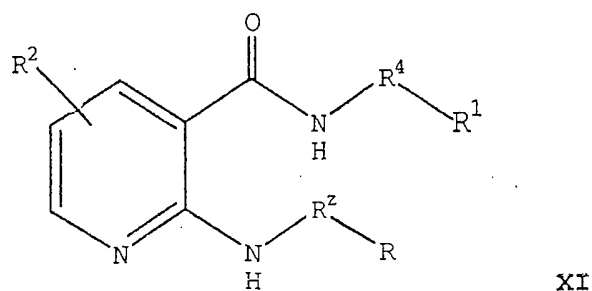
и



R^2 е избрано от метиленил, етиленил, и аминоетиленил;

и негови фармацевтично приемливи производни.

41. Съединение, съгласно претенция 1, с формула XI



XI

в която R е избрано от

- а) незаместен или заместен 5- или 6-членен азот-съдържащ хетероарил, и

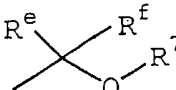
b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран хетероарил,
 заместеното R е заместено с един или повече заместители,
 избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил, C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкиламино-C₂₋₄-алкинил, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкокси и по избор заместен хетероциклил-C₂₋₄-алкинил;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,
 циклоалкил,
 5-6-членен хетероарил и
 9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен хетероциклил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁-C₄-алкиленил, C₁₋₂-халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₂-C₄-алкенил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен хетероциклил-C_{1,4}-алкилкарбонил, C_{1,2}-халоалкил, C_{1,4}-аминоалкил, нитро, amino, хидрокси, циано, аминосулфонил, C₁₋₂-алкилсулфонил, халосулфонил, C_{1,4}-алкилкарбонил, C₁₋₃-

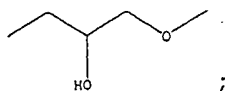
алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -
алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -алкоксикарбонил, C_{1-4} -
алкоксикарбониламино-

C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -хидроксиалкил,  и C_{1-4} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо подбрани от

Н,
хало,
хидрокси,
амино,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-6} -алкиламино,
аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
циано,
 C_{1-2} -хидроксиалкил,
нитро,
 C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
5-6-членен хетероцикл- C_{1-6} -алкиламино,
незаместен или заместен фенил и
незаместен или заместен 5-6-членен хетероцикл;

R^4 е избрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил, и



R^z е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен халоалкил, амино- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил;
 R^e и R^f са независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил; и
 R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1-C_3 -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил; при условие, че R^1 е заместен с по избор заместен фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилкарбонил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси; и още при условие, че R не е 3-пиридил, когато R^5 е CH_2 ;
и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

42. Съединение, съгласно претенция 41,
в което R е избрано от 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, пиримидинил, триазолил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, бензотриазолил, нафтиридинил и хинозалинил;
R е незаместено или заместено с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропинил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокси;
 R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, инданил, инденил, нафтил, циклохексил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил,

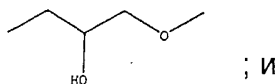
тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, изохинолил, хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-гексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-a]изохинолил, тетрагидрохинолинил, индазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил, бензофурил, бензимидазолил, бензоксазолил и бензтиазолил;

R¹ е незаместено или заместено с един или повече заместители, подбрани от бром, хлор, флуор, йод, нитро, амино, циано, аминоетил, Вос-аминоетил, хидрокс, оксо, аминсулфонил, 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил)-2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросулфонил, метилсулфонил, метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилетел, метоксикарбонил, аминметилкарбонил, диметиламинметилкарбонил, 3-етоксикарбонил-2-метил-фу-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидин, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрахидропиридил) ,

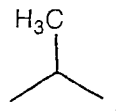
имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, хидроксипропил, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, *трет.*-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-хидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-хидроксиетил, 2-хидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокси, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R² е избрано от Н, хлоро, флуоро, бром, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, аметиламино, аминосулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен, фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

R⁴ е избрано от директна връзка, етил, бутил, и

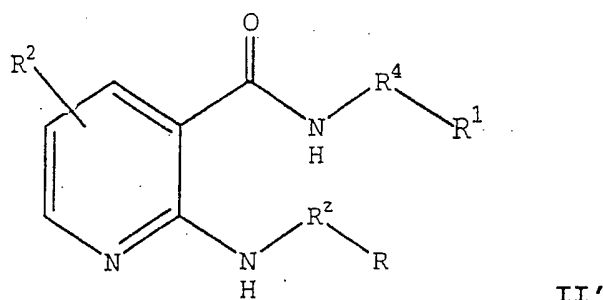


R² е избрано от метиленил, етиленил, и аминетиленил;



и негови фармацевтично приемливи прс

43. Съединение, съгласно претенция 1, с формула II'



в която R е избрано от

- a) незаместен или заместен 5- или 6-членен не-азот-съдържащ хетероциклил, и
- b) незаместен или заместен 9- или 10-членен кондензиран частично ненаситен хетероциклил,

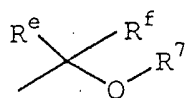
R е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-халоалкил, C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкокси, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, по избор заместен хетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкиламино-C₂₋₄-алкинил, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкиламино-C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкокси и по избор заместен хетероциклил-C₂₋₄-алкинил;

R¹ е избрано от незаместен или заместен

- арил,
- циклоалкил,
- 5-6-членен хетероарил и
- 9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен хетероциклил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил-C₄-C₄-алкиниленил, C₁₋₂-халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-

алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_2 - C_4 -алкенил,
 по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен
 фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по
 избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1 - C_4 -алкокси, по избор
 заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-
 6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен
 хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен
 хетероциклил- C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-2} -халоалкил, C_{1-4} -аминоалкил,
 нитро, amino, хидрокси, оксо, $-NHC(O)NH_2$, алкилкарбониламино,
 циано, аминосулфонил, C_{1-2} -алкилсулфонил, халосулфонил, C_{1-4} -
 алкилкарбонил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -
 алкокси, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -
 алкоксикарбонил, C_{1-4} -алкоксикарбониламино- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -
 хидроксиалкил,



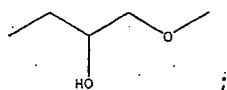
и C_{1-4} -алкокси;

R^2 е един или повече заместители, независимо избрани от

Н,
 хало,
 хидрокси,
 amino,
 C_{1-6} -алкил,
 C_{1-6} -халоалкил,
 C_{1-6} -алкокси,
 C_{1-2} -алкиламино,
 аминосулфонил,
 C_{3-6} -циклоалкил,
 циано,
 C_{1-2} -хидроксиалкил,
 нитро,

C_{2-3} -алкенил,
 C_{2-3} -алкинил,
 C_{1-6} -халоалкокси,
 C_{1-6} -карбоксиалкил,
 5-6-членен хетероцикл- C_{1-6} -алкиламино,
 незаместен или заместен фенил и
 незаместен или заместен 5-6-членен хетероцикл;

R^4 е избрано от директна връзка, C_{1-4} -алкил, и



R^2 е избрано от C_{1-2} -алкил, C_{2-6} -разклонен алкил, C_{2-4} -разклонен халоалкил, аминок- C_{1-4} -алкил и C_{1-2} -алкиламино- C_{1-2} -алкил;

R^e и R^f са независимо избрани от H и C_{1-2} -халоалкил; и

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероцикл, по избор заместен 4-6 - членен хетероцикл- C_1 - C_3 -алкил, C_{1-3} -алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

44. Съединение, съгласно претенция 43,

в което R е избрано от 2,3-дихидробензофурил и тетрахидропирин,

R е незаместен или заместен с един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, аминок, хидрокс, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропинил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокс; R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, инданил, инденил, нафтил, циклохексил, изоксазол, пиазол, тиазол, тиадиазол, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиазанил, 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, изохинолил, хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил,

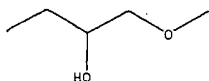
нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4а,9,9а-
 гексахидро- 1Н-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-
 триазоло[3,4-а]изохинолил, тетрагидрохинолинил, индазолил,
 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил,
 бензофурил, бензимидазолил, дихидро-бензимидазолил,
 бензоксазолил и бензтиазолил;

R¹ е незаместен или заместен с един или повече заместители, подбрани
 от бром, хлор, флуор, йод, нитро, амино, циано, аминокетил,
 Вос-аминокетил, хидрокс, окс, аминсулфонил, 4-
 метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил,
 морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил, 1-
 метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил-пиперидин-1-
 илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2-(1-
 метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил)-
 2,2-диметилпропил-пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-
 илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил,
 пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-
 илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил,
 пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-
 илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-
 пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропил,
 пиролидинилбутенил, флуоросулфонил, метилсулфонил,
 метилкарбонил, Вос, пиперидин-1-илметилкарбонил-4-
 метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбонил,
 аминметилкарбонил, диметиламинметилкарбонил, 3-
 етоксикарбонил-2-метил-4-ил-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-
 1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-
 метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил),
 имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил,
 хидроксипропил, метил, етил, пропил, изопропил, бутил, трет.-бутил,

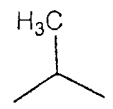
втор.-бутил, трифлуорометил, пентафлуороетил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-хидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(пиперидинелетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-хидроксиетил, 2-хидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино)етил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокс, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокс;

R^2 е избрано от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, диметиламино, аминсулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокс, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

R^4 е избрано от директна връзка, етил, бутил, и

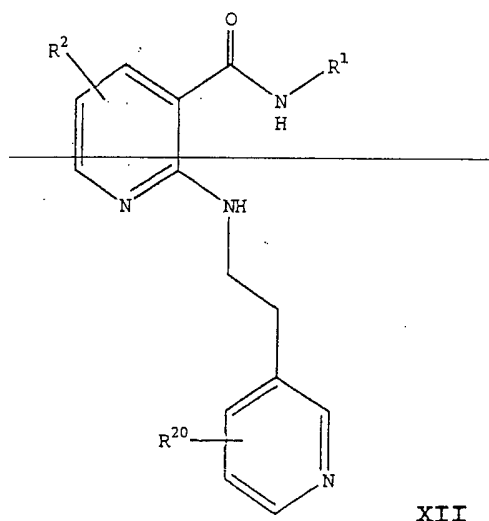


; и



R^2 е избрано от метиленил, етиленил и аминетиленил; и негови фармацевтично приемливи производни.

45. Съединение, съгласно претенция 1, с формула XII



в която R¹ е избрано от незаместен или заместен

арил,

циклоалкил,

5-6-членен хетероарил и

9-10-членен бицикличен и 13-14-членен трицикличен

хетероциклил,

заместеното R¹ е заместено с един или повече заместители, избрани

от хало, C₁₋₆-алкил, по избор заместен C₃₋₆-циклоалкил, по избор

заместен фенил, по избор заместен фенил-C₁-C₆-алкиленил, C₁₋₂-

халоалкокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₄-

алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₂-алкенил,

по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен

фенилокси, по избор заместен 4-6-членен хетероциклилокси, по

избор заместен 4-6-членен хетероциклил-C₁-C₆-алкокси, по избор

заместен 4-6-членен хетероциклилсулфонил, по избор заместен 4-

6-членен хетероциклиламино, по избор заместен 4-6-членен

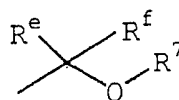
хетероциклилкарбонил, по избор заместен 5-6-членен

хетероциклил-C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₂-халоалкил, C₁₋₄-аминоалкил,

нитро, амино, хидрокси, циано, аминосулфонил, C₁₋₂-

алкилсулфонил, халосулфонил, C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-алкиламино-C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбонил, C₁₋₄-алкоксикарбониламино,

C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-хидроксиалкил,



и C₁₋₄-алкокси;

R⁵ е един или повече заместители, независимо подбрани от

Н,
хало,
хидрокси,
амино,
C₁₋₆-алкил,
C₁₋₆-халоалкил,
C₁₋₆-алкокси,
C₁₋₂-алкиламино,
аминосулфонил,
C₃₋₆-циклоалкил,
циано,
C₁₋₂-хидроксиалкил,
нитро,
C₂₋₃-алкенил,
C₂₋₃-алкинил,
C₁₋₆-халоалкокси,
C₁₋₆-карбоксиалкил,
5-6-членен хетероцикпил-C₁₋₆-алкиламино,
незаместен или заместен фенил и
незаместен или заместен 5-6-членен хетероцикпил;

R^e и R^f са независимо подбрани от Н и C₁₋₂-халоалкил;

R^7 е избрано от H, C_{1-3} -алкил, по избор заместен фенил, по избор заместен фенил- C_{1-3} -алкил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил, по избор заместен 4-6-членен хетероциклил- C_1-C_3 -алкил, C_{1-3} -алкокси- C_{1-2} -алкил и C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил; и R^{20} е един или повече заместители, избрани от хало, amino, хидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -халоалкил, C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкокси, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, по избор заместен хетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкиламино- C_{2-4} -алкинил, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкиламино- C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси и по избор заместен хетероциклил- C_{2-4} -алкинил; и негови фармацевтично приемливи изомери и производни.

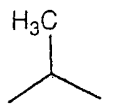
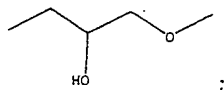
46. Съединение, съгласно претенция 45, в което R^1 е избрано от фенил, тетрахидронафтил, инданил, инденил, нафтил, циклохексил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2-дихидрохинолил, 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолил, изохинолил, хинолил, индолил, изоиндолил, 2,3-дихидро-1H-индолил, нафтиридинил, хинозалинил, бензо[д]изотиазолил, 2,3,4,4a,9,9a-хексахидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-трихидро-1,2,4-триазоло[3,4-a]изохинолил, тетрахидрохинолинил, индазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, бензодиоксанил, бензотиенил, бензофурил, дихидро-бензимидазолил, бензимидазолил, бензоксазолил и бензтиазолил, където R^1 е незаместен или заместен с един или повече заместители, избрани от бром, хлор, флуор, йод, нитро, amino, циано, aminoетил, Вос-aminoетил, хидрокси, оксо, аминосулфонил- 4-метилпиперазинилсулфонил, циклохексил, фенил, фенилметил, морфолинилметил, 1-метилпиперазин-4-илметил,

1-метилпиперазин-4-илпропил, морфолинилпропил, пиперидин-1-илметил, 1-метилпиперидин-4-илметил, 2-метил-2- (1-метилпиперидин-4-ил)етил, морфолинилетил, 1-(4-морфолинил)-2,2-диметилпропил, пиперидин-4-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-1-илетил, 1-Вос-пиперидин-4-илетил, пиперидин-4-илметил, 1-Вос-пиперидин-4-илметил, пиперидин-4-илпропил, 1-Вос-пиперидин-4-илпропил, пиперидин-1-илпропил, пиролидин-1-илпропил, пиролидин-2-илпропил, 1-Вос-пиролидин-2-илпропил, пиролидин-1-илметил, пиролидин-2-илметил, 1-Вос-пиролидин-2-илметил, пиролидинилпропенил, пиролидинилбутенил, флуоросульфони́л, метилсульфони́л, метилкарбони́л, Вос, пиперидин-1-илметилкарбони́л, 4- метилпиперазин-1-илкарбонилетил, метоксикарбони́л, аминометилкарбони́л, диметиламинометилкарбони́л, 3-етоксикарбони́л-2-метил-*fur*-5-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метил-1-пиперидил, 1-Вос-4-пиперидил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метил-(1,2,3,6-тетрагидропиридил), имидазолил, морфолинил, 4-трифлуорометил-1-пиперидинил, хидроксibuтил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *трет.*-бутил, *втор.*-бутил, трифлуорометил, пентафлуоретил, нонафлуоробутил, диметиламинопропил, 1-1-ди(трифлуорометил)-1-хидроксиметил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(пиперидинилетокси)метил, 1,1-ди(трифлуорометил)-1-(метоксиетоксиетокси)метил, 1-хидроксиетил, 2-хидроксиетил, трифлуорометокси, 1-аминоетил, 2-аминоетил, 1-(N-изопропиламино)етил, 2-(N-изопропиламино) этил, диметиламиноетокси, 4-хлорофенокси, фенилокси, азетидин-3-илметокси, 1-Вос-азетидин-3-илметокси, пирол-2-илметокси, 1-Вос-пирол-2-илметокси, пирол-1-илметокси, 1-метил-пирол-2-илметокси, 1-изопропил-пирол-2-илметокси, 1-Вос-пипердин-4-

илметокси, пипердин-4-илметокси, 1-метилпипердин-4-илокси, изопропокси, метокси и етокси;

R^2 е избрано от Н, хлоро, флуоро, бромо, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, оксо, диметиламино, аминосулфонил, циклопропил, циано, хидроксиметил, нитро, пропенил, трифлуорометил, метокси, етокси, трифлуорометокси, карбоксиметил, морфолинилетиламино, пропинил, незаместен или заместен фенил и незаместен или заместен хетероарил, избран от тиенил, фуранил, пиридил, имидазолил и пиазолил;

R^4 е избрано от директна връзка, етил, бутил, и



R^z е избрано, от метиленил, етиленил, и аминокетиленил; и

R^{20} е един или повече заместители, избрани от хлоро, флуоро, амино, хидрокси, метил, етил, пропил, трифлуорометил, диметиламинопропинил, 1-метилпипердинилметокси, диметиламиноетоксиетокси, метокси и етокси; и негови фармацевтично приемливи производни.

47. Съединение, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи производни, избрани от

N- [3- (Изопропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- (3-Изохинолил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

N- (4-Изопропилфенил) {2- [(2- (3-пиридил) етил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Метилпропил) фенил] {2- [(2-(3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {2- [(2- (3-Пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(4-Пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- {4- [2,2,2-трифлуоро-1-гидрокси-1-(трифлуорометил) этил] фенил} карбоксамид;
- N- [5- {трет.-Бутил) изоксазол-3-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N - [5- {трет.-Бутил)-1-метилпиразол-3-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) (1,3-тиазол-2-ил)] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [5- (трет.-Бутил) (1,3,4-тиадиазол-2-ил)] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (4-Гидроксибутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [2- (4- Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- 5- Бром-*N*- [2- (4-хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-феноксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-Метоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3,4-Диметоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-Гидрокси-3-етоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;

- N*- [2- (4-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
(3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2-14- (*трет.*-Бутил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
(3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3-Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
{3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3- {Трифлуорометил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид]
- N*- [2- (3-Етоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
(3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3,4-Диметилфенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (1,3-Бензодиоксол-5-ил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-Метилфенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
(3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-Хидроксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино]
(3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3,4-Диметоксифенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4-Бромфенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-
пиридил) } карбоксамид;
- N*- [2- (3,4-Дихлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4- (Флуоросулфонил) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (3,5-(Диметокси) фенил) этил] -2- [(пиридин-4-
илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;

- N*- [2- (2,4-Дихлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (2-Флуорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (2-Хлорофенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (4- (Аминосульфонил) фенил) этил] -3- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (2-Тиенил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (Пиридин-2-илметил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N*- [2- (Пиридин-3-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- [2- (Пиридин-4-ил) этил] -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- (4-Фенилбутил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- (2-Гидрокси-3-феноксипропил) -2- [(пиридин-4-илметил) амино] (3-пиридил) карбоксамид;
- {6-Хлоро-5-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -*N*- [4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- {5-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -*N*- [4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) амино] -*N*- [4-*мет.*-бутил -3- (1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) фенил] (3-пиридил) карбоксамид;
- N*- (3 , 4-Дихлорофенил) {6- [(2-морфолин-4-илетил) амино] -2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N*- [4- (Морфолин-4-илметил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- (4- {2- [(трет.-Бутокси} карбониламино] этил} фенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (2-Аминоэтил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3-нитрофенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3-Амино-4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(2-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Аминоосульфенил-4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- {3- [(4-Метилпиперазинил) сульфенил] фенил} {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1,2,2,2-Пентафлуорэтил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1,2,2,3,3,4,4,4-Нонафлуоробутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {2- [(2- (1,2,4-триазилил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- (2- { [2- (2-Пиридиламино) этил] амино} (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(1- (2-Пиридил) пирролидин-3-ил) амино] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил)-амино] -N- (3-трифлуорометил-фенил)-никотинамид;
- { (2- [(4-Пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (6-хинолил) карбоксамид гидрохлорид;
- N- [4- (4-Хлорофенокси} фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;

{2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- (2,3,4-
 трифлуорофенил) карбоксамид гидрохлорид;
 N- (2-Нафтил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- (2-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 {2- [(4-Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- (5,6,7,8-
 тетрагидронафтил) карбоксамид гидрохлорид;
 N- (2Н-Бензо[3,4-d],3-диоксолен-5-ил) {2- [(4-
 пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- Нафтил {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- [3-Бензилфенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- (Циклогексилетил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- (Циклогексилетил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- Индан-2-ил {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
 N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид;
 N- [4- (Метилпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид;
 Метилфенил {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид;
 {2- [(4-Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- [4-
 трифлуорометокси) фенил] карбоксамид;
 N- (4-Этилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-
 пиридил) } карбоксамид;

- N- (4-Бутилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Йодоенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (Хидроксиетил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Этилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- Етил 2-метил-5- [3- ({2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбониламино) фенил] фуран-3-карбоксилат;
- N- (3-Фенилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-Бензофенил] {2- [(4-пиридилетил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [6-Этил (2-пиридил)] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (6-Пропил (2-пиридил)) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) (2-пиридил)] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Хидроксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [2- (Метилетил) (2-пиридил)] (2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3,5-бис (Трифлуорометил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- [4-Хлоро-3-(трифлуорометил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;
- N- (3-Хлорофенил) {2- [(2- (4-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид гидрохлорид;

- N- (4-Феноксифенил) {2- [(2- (2-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- 2- [(Бензо[b]тиофен-3-илметил) амино] (3-пиридил) } -N- (4-феноксифенил) карбоксамид;
- N- (4-Феноксифенил) {2- [(2-(3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (Метилсулфонил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (1-Ацетилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индолин-6-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-6-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-5-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- Индол-7-ил {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (трет.-Бутил) пиразол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-Фенилпиразол-5-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- {2- [2- (диметиламино) етокси] -5- (трет.-бутил) фенил} {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (4-метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (4-Метилпиперазинил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } форма́мид;

- N- [1- (1-Метил-(4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (1-Метил- (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(2- (3-пиридил) этил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (2-Пиперидилэтил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (2-Пиперидилацетил) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-метил (4-пиперидил)) индолин-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,3-Диметилиндолин-6-ил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- (1-Метил- (4-пиперидил)) индол-5-ил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (1,1-Диметил-3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4-(терт.-Бутил) фенил] {2- [({2- [(1-метил (4-пиперидил))-метокси] (4-пиридил) } метил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Бромо-2-флуорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] (2- { [(2-хлоро (4-пиридил)) метил] амино} (3-пиридил)) карбоксамид;
- {2- [({2- [3-(Диметиламино) пропил] (4-пиридил) } метил) амино] (3-пиридил) } -N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксамид;
- (2- { [(2-Метокси (4-пиридил) метил] амино} (3-пиридил)) -N- [4-(метилэтил) фенил] карбоксамид;
- N- {3- [3- (Диметиламино) пропил] -5- (трифлуорометил) фенил} - {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-пиперидилпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;

- N- [4-(трет.-Бутил) -3- (3-пиролидинилпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [3- ((1E) -4-Пиролидинилбут-1-енил) -4- (трет.-бутил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) -3- (3-морфолин-4-илпропил) фенил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [1- (2-Морфолин-4-илетил) индол-6-ил] {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил] {2- [(пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-Хлорофенил) {2- [(пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {2- [(Пиримидин-4-илметил) amino] (3-пиридил) } -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- N- [4- (Изопропил) фенил] {4- [(4-пиридилметил) amino] пиримидин-5-ил} карбоксамид;
- (2- { [(2- {2- [2-(Диметиламино) етокси] етокси} (4-пиридил)) метил] amino} (3-пиридил)) -N- [4- (трет.-бутил) фенил] карбоксамид;
- {2- [(4-Пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- {4- [2,2,2-трифлуоро-1-(2-пиперидилетокси) -1-(трифлуолметил) этил] фенил} карбоксамид;
- (2- { [(2- {2- [2-(Диметиламино) етокси] етокси} (4-пиридил)) метил] amino} -6- флуоро (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;
- N- [4- (трет.-Бутил) фенил; (6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- (6-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } -N- (4- (изопропил) фенил] карбоксамид;
- (6-Флуоро-2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил)) -N- [3- (трифлуорометил) фенил] карбоксамид;

- N- (1-Бромо (3-изохинолил)) (6-флуоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридин) } -карбоксамино;
- N- (4-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (4-Фенилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (3-Феноксифенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (4-Циклогексилфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (4-Имидазол-1-илфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида;
- N- (4-Морфолин-4-илфенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- N- (4- {Цианонафтил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида гидрохлорид;
- {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [4-(трифлуорометилфенил) карбоксамида гидрохлорид;
- Метил-4-({2- [(4-пиридилметил) амино] -3-пиридил) карбониламино) бензоат гидрохлорид;
- N- [4- Изопропил) фенил] {2- [(4-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида;
- N- [4-(трет.-Бутил) фенил] {2- (6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамида;
- {2- [{6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } -N- [3-(трифлуорометил) фенил] карбоксамида;
- N- (4-хлорофенил) -3- [(4-пиридинилметил) амино] 4-пиридинкарбоксамида;
- N- [4-хлорофенил] {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил) } карбоксамида;

- N- фенил {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-тиенил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -карбоксамид;
- N- (3-хлорофенил) {2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (2-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {3- [(6-хинолилметил) амино] (2-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {2- [(6-хинолилметил) амино] (3-пиридил) } -карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3-флуоро-4-метилфенил) {6-метил-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (3,4-дихлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } -N- (3-флуорофенил) карбоксамид;
- N- (3-хлорофенил) {6-хлоро-2- [(4-пиридилметил) амино] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {3- [(4-пиридилметил) амино] (4-пиридил) } карбоксамид;

- N- (3-флуоро-4-метилфенил) {2- [(4-пиридилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-хинолилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(5-хинолилметил) amino] (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {2- [(4-пиридилетил) amino] -5- (3-тиенил)- (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) [5- (4-метоксифенил) -2- [(4-пиридилметил) amino] - (3-пиридил) } карбоксамид;
- N- (4-хлорофенил) {5-бромо-2- [(4-пиридилметил) amino] -(3-пиридил) } карбоксамид;
- 2- { [2-(1-Изопропил-азетидин-3-илметокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил)-никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-изопропил-азетидин-3-илметокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил)-амино] -N- {4- [1-метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил)-етил] -фенил} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(2,3-дихидро-бензофуран-5-илметил)-амино] -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил)-амино] -N- [3,3-диметил-1-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-5-илметил)-амино] -N- [3,3-диметил-1-(1-метилпиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -никотинамид;

- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-етокси] -пиридин-4-илметил} -амино)-никотинамид;
- 2- ({2- [2- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- этилпиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил)-етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- 2- ({2- [2- (1-Метил-пиролидин-2-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- { [2- (2-пиролидин-1-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (2-пиролидин-1-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -5- трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5- трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-карбонил) -5- трифлуорометил-фенил] -2- (2-пиридин-4-ил-етиламино)-никотинамид;
- N- [3- (4-Метил-пиперазин-1-илметил) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) -4- пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил)-никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;

- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3, 3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (1-Вос-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [1- (2-Диметиламино-ацетил) -3,3-диметил -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил)-амино] -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(2-Вос-амино-ацетил) -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(2-Вос-амино-ацетил] -2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;

- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3-(1-метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3-(1-Вос-пиперидин-4-илметил) -5- трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (4-Вос-пиперазин-1-илметил) - 5 -трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино)-N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- (S) 2- { [2- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси)-пиридин-4-илметил] амино) -N- (4-пентафлуороетил-фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил -пропокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (2-Морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороетил -фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;

- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- (R) N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиролидин-2-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Метил-пиролидин-2-илметокси) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [3-(1-Метил-пиперидин-4-илокси) -5- трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-(1-Метил-пиперидин-4-илметил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-трет.-Бутил-4- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- 1 4-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;

- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- 2- ({2- [3- (1-Метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -N- (3-трет.-бутил-изоксазол-5-ил) -никотинамид;
- N-(3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [3- (1-метил-пиперидин-4-ил)-пропокси] -пиридин-4-илметил} -амино)-никотинамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3,9,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-гексахидро-1Н-3-аза-флуорен-6-ил) -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-Вос-пиперидин-4-илметил)-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(1-метил-пиперидин-4-илметил)-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (3-морфолин-4-ил-пропиламино)-пиримидин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -N- (4-пентафлуороэтил-фенил) -никотинамид;
- 2- { [2- (3-Морфолин-4-ил-пропиламино) -пиримидин-4-илметил] -амино} -N- (3-трифлуорометил-фенил) -никотинамид;
- N- {4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пирролидин-2-ил)-етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид;

- N- (1-Ацетил-3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пирролидин-2-ил) -етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -N- [3- (1-метил -пиперидин-4-ил) -5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3-(1-Вос-азетидин-3-илметокси)-5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-азетидин-3-илметокси) -5- трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- 2- [(Пиридин-4-илметил) -амино] -N- (2,2,4-триметил-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -никотинамид;
- N- (4-Ацетил-2,2-диметил-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (2,2-Диметил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (1-Бензхидрил-азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;
- N- (4,4-Диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] - никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил)-етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- {3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (3-трифлуорометилфенил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- 2- [(2,3-Дихидро-бензофуран-6-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пирролидин-2-илметокси)-4-пентафлуороетил-фенил] -никотинамид;

- (R) N- [3- (2-Хидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино} -никотинамид;
- (S) N- [3- (2-Хидрокси-3-пиролидин-1-ил-пропокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [4-трет.-Бутил-3-(1-метил-пиперидин-4-илметокси)-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3- (1-Метил-пиперидин-4-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [4-Пентафлуороетил -3- (2-пиперидин-1-ил-етокси) -фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [4-Трифлуорометил -3- (2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (S) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- (R) N- [3- (1-Вос-пиролидин-2-илметокси) -4-пентафлуороетил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3-Трифлуорометил-фенил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- Су) N- (3-трет.-Бутил-изоксазол-5-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- [3- (3-Пиперидин-1-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3-(3-Морфолин-4-ил-пропил) -5-трифлуорометил-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;

- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (1-Вос-пиперидин-4-илокси)-5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- {4-трет.-Бутил-3- [2- (1-Вос-пиперидин-4-ил)-етил] -фенил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (4-трет.-Бутил-3-(1-метил-азетидин-3-илметокси)-фенил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ-бензо[д]изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил)-амино] -никотинамид;
- N- [1,1,4,4-Тетраметил-1,2,3,4-тетрахидро-нафт-6-ил] -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [4- [1-Метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил)-етил] -фенил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- {4- [1-метил-1- (1-метил-пиперидин-4-ил)-етил] -фенил} -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-бензофуран-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -етокси] -пиридин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (2,2-Диметил-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- {4,4-Диметил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-7-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илметокси)-пиридин-4-илметил] -амино) -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил)-2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;

- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- ({2- [2- (1-метил-пиролидин-2-ил)-етиламино] -пиримидин-4-илметил} -амино) -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1- (пиперидин-4-илметил) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- N- (3,3-Диметил-1-пиперидин-4-ил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил)-2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиперидин-4-илметокси) -5- трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- [3,3-Диметил-1-(пиролидин-2-илметокси) -2,3-дихидро-1H-индол-6-ил] -2- [(2-метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- [(2-Метокси-пиридин-4-илметил) -амино] -N- [3- (пиперазин-1-илметил)-5-трифлуорометил-фенил] -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-етокси)-пиридин-4-илметил] -амино) -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (1-метил-пиперидин-4-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -никотинамид;
- N- (3,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил) -2- { [2- (2-морфолин-4-ил-пропокси)-пиридин-4-илметил] -амино) -никотинамид;
- N- (4-Пентафлуороетил-фенил) -2- [(пиримидин-4-илметил) -амино] -никотинамид;
- 2- { [2- (Азетидин-3-илокси) -пиридин-4-илметил] -амино} -N- (4-трет.-бутил-фенил) -никотинамид;

- N- [2,3,3-Триметил-1,1-диоксо-2,3-дихидро-1Н-1λ -
бензо[д]изотиазол-6-ил) -2- [(пиридин-4-илметил) -амино] -
бензамид;
- N- [3,3-Диметил-1,1-диоксо-2-(2-пиперидин-1-ил-етил) -2,3-
дихидро-1Н-1λ' -бензо[д]изотиазол-6-ил] -2- [(пиридин-4-
илметил) -амино] -никотинамид; и
- N- [2- (2-Диметиламино-етил) -3,3-диметил-1,1-диоксо-2, 3-
дихидро-1Н-1λ' -бензо[д]изотиазол-6-ил] -2- [(пиридин-4-
илметил) -амино] -никотинамид.

48. Съединение, съгласно претенция 1, в което пръстен А е избран от дихидропиран, дихидротиенил, дихидрофурил, оксо, дихидрофурил, пиролинил, дихидротиазолил, дихидро-оксазолил, дихидро-изотиазолил, дихидро-изоксазолил, имидазолил, пиразолинил, триазинил, тиенил, фуранил, пиролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, триазолил и изотиазолил.

49. Съединение, съгласно претенция 1, в което R е избрано от заместен или незаместен, наситен или частично наситен 5-6-членен хетероцикл и заместен или незаместен наситен или частично наситен кондензиран 9-, 10- или 11-членен хетероцикл.

50. Съединение, съгласно претенция 1, в което R¹ е избрано от:
- a) заместен или незаместен наситен или частично наситен 5-6-членен хетероцикл, и
 - b) заместен или незаместен наситен или частично наситен 9-11-членен кондензиран хетероцикл.

51. Съединение, съгласно претенция 50, в което А е пиридил.

52. Съединение, съгласно претенция 1, в което R^1 е избрано от не-азот-съдържащ хетероарил.

53. Съединение, съгласно претенция 52, в което R^1 е избрано от пиранил, фурил, тиенил, бензофурил и бензотиенил.

54. Съединение, съгласно претенция 1, в което R^1 е заместено със заместител, избран от $-OR^3$, $-SR^3$, $-SO_2R^3$, $-CONHR^3$, $-COR^3$, $-NHR^3$, $-SO_2NHR^3$, $-NHC(O)OR^3$, $-NHC(O)R^3$ и по избор заместен 5-6-членен хетероциклически- C_1 - C_2 -алкиленил; и R^3 е избрано от 5-6-членен хетероциклически.

55. Фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и съединение, съгласно кое да е от претенции от 1 до 54.

56. Метод за лечение на рак у субект, който метод съдържа прилагане на ефективно количество от съединение, съгласно кое да е от претенции от 1 до 54.

57. Метод, съгласно претенция 56, съдържащ комбиниране със съединение, избрано от антибиотичен тип агенти, алкилариращи агенти, антиметаболитни агенти, хормонални агенти, имунологични агенти, интерферонен тип агенти и разни агенти.

58. Метод за лечение на ангиогенеза у субект, който метод съдържа прилагане на ефективно количество от съединение, съгласно кое да е от претенции от 1 до 54.

59. Съединение, съгласно кое да е от претенции от 1 до 54, за използване в метод за терапевтично лечение на хора или животни.

60. Метод за лечение на KDR-свързани разстройства у бозайници, който метод съдържа прилагане на ефективно количество от съединение, съгласно коя да е претенция от 1 до 54.

61. Метод за лечение на пролиферативни разстройства у бозайници, който метод съдържа прилагане на ефективно количество от съединение, съгласно коя да е претенция от 1 до 54.

62. Метод, съгласно претенция 12, в който заболяването е възпаление или свързано с възпаление разстройство.

63. Съединение, съгласно коя да е претенция от 1 до 54, за използване в метод за терапевтично лечение на хора и животни.

64. Използване на съединение, съгласно коя да е от претенции от 1 до 54, за получаване на медикамент за лечение на рак.

65. Използване на съединение, съгласно коя да е от претенции от 1 до 54, за получаване на медикамент за лечение на ангиогенеза.

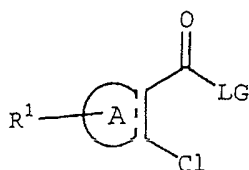
66. Използване на съединение, съгласно коя да е от претенции от 1 до 54, за получаване на медикамент за лечението на клетъчна пролиферация.

67. Съединение, съгласно коя да е от претенции от 1 до 54, и негови фармацевтично приемливи производни за използване като активна терапевтична субстанция.

68. Съединение, съгласно претенция 67, с неговото антинеоплазийно използване.

69. Съединение, съгласно претенция 67, с неговото използване за лечението на ангиогенеза.

70. Процес за приготвяне на съединения съгласно претенция, включващ третиране на съединение с формулата



с първичен амин, в присъствието на основа и инертен разтворител; последвано от куплиране с първичен или вторичен заместен бензиламин; в който LG е хало, X² е хало, пръстен A и R¹ са както е дефинирано в претенция 1.