

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034218**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.17

(21) Номер заявки
201691160

(22) Дата подачи заявки
2014.11.28

(51) Int. Cl. *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ S1P3

(31) **13195372.1**(32) **2013.12.02**(33) **EP**(43) **2016.11.30**(86) **PCT/EP2014/075986**(87) **WO 2015/082357 2015.06.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНДАСТРИЗ ЛИМИТЕД (IL)**

(72) Изобретатель:
**Карамелли Кьяра, Федерико Чезаре
(IT), Габелльери Эмануэле (CH),
Маньяни Маттео (IT), Микко
Иоланда (SG), Терстаппен Георг К.
(DE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) MIGUEL GUERRERO ET AL.: "Discovery,
design and synthesis of a selective S1P3 receptor
allosteric agonist", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, vol. 23, no. 23, 1 December
2013 (2013-12-01), pages 6346-6349, XP055107070,
ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.09.075,
the whole document
WO-A1-2008141013
WO-A1-2011019681

(57) Изобретение относится к антагонистам рецептора S1P3 формулы (A), таким как представлены в описании, и их фармацевтическим композициям. Соединения формулы (A) применяют для получения лекарственного средства, в частности, для лечения болезни Альцгеймера.

B1**034218****034218****B1**

Данное изобретение относится к новым антагонистам рецептора S1P3 формулы (А), описанной ниже, и к их применению в фармацевтике.

Такие антагонисты могут применяться для лечения связанных с воспалением заболеваний, таких как артрит, фиброз, воспалительные синдромы, атеросклероз, заболевания сосудов, астма, брадикардия, острое повреждение легких, воспаление легких, рак, офтальмогипертензия, глаукома, нейровоспалительные заболевания, болезнь Сандхоффа, ишемически-реперфузионное повреждение почек, боль, диабетическая болезнь сердца и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, болезнь Хантингтона или рассеянный склероз.

Область техники

Ген рецептора S1P3 кодируется для члена семейства рецепторов гена дифференциации эндотелия (ГДЭ), широко распространенного в центральных и периферических тканях человека (Rosen et al., 2009; Ishii et al., 2001). Рецептор S1P3 (также называемый: EDG3; LPB3; S1PR₃; EDG-3) принадлежит к классу пяти (S1P1-5) семи-стягивающих мембранных белков, принадлежащих к классу рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), природный лиганд которого является биоактивным липидным сфингозин-1-фосфатом (S1P) (Chun et al., 2002). S1P вовлечен в большой массив клеточных реакций, модулирующих несколько физиологических процессов, таких как врожденный иммунитет, заживление ран, функции васкулярных эндотелиальных клеток, воспалительная реакция и другие (Ishii et al., 2004; Brinkmann, 2007; Rosen et al., 2009; Maceyka et al., 2012). S1P вырабатывается внутриклеточно, при непосредственной роли вторичного мессенджера (Spiegel and Milstien, 2003), и внеклеточно экспортируется, действуя на S1P рецепторы клеточной мембраны в качестве эндогенного лиганда.

S1P рецепторы, экспрессируемые во многих органах, способны запускать подачу сигналов через множество гетеротримерных G белков, включая Gi/o, G12/13 и Gq. В семействе рецепторов S1P1-5, S1P3 является функционально востребованным в нескольких физиологических процессах, таких как регулирование частоты сердечных сокращений, ангиогенез и сокращение сосудов (Forrest et al., 2004; Sanna et al., 2004; Marsolais and Rosen, 2009; Means and Brown, 2009; Murakami et al., 2010), в развитии эмбрионального ангиогенеза (Kono et al., 2004) или в качестве модулятора аутофагии (Taniguchi et al., 2012). Рецептор S1P3 также значительно вовлечен в иммунологические процессы (Brinkmann V. (2009). Важно, что мыши, у которых отсутствует рецептор S1P3, не показывают очевидные аномалии, указывающие на не незаменимую роль рецептора для нормального развития животного (Ishii et al., 2001). Как уже отмечено, S1P играет важную роль в качестве незаменимого модулятора врожденного иммунитета и стимулятора воспаления. S1P, произведенный и выделенный в качестве сигнальной молекулы множеством типов клеток или даже не ядросодержащих клеток (например, тромбоцитов) (Pyne and Pyne, 2000), может играть важную роль в воспалении. Как только они были представлены, вместе со всем семейством рецепторов S1P, систему рецептора S1P3 широко изучали, фокусируясь на его роли в заболевании, и было показано, что он вовлечен в большое количество патологий. В литературе S1P3 описан как важная цель, вовлеченная в патологии с воспалительными компонентами, в этом случае фармакологическое ингибирование рецептора может потенциально противодействовать развитию заболевания. Рецептор S1P3 является привлекательной целью также для других терапевтических областей, в которых была продемонстрирована потенциальная оздоравливающая роль антагонизма к S1P3. Антагонизм к S1P3 при периферических заболеваниях. Было показано, что активность S1P3 вовлечена в связанные с воспалением заболевания, такие как артрит (Lai et al., 2010) и некоторые типы фиброза (Shea and Tager, 2012), такие как сердечный (Takuwa et al., 2010), легочный (Kono et al., 2007), мышечный (Cencetti et al., 2008) и печеночный фиброз (Li et al., 2009) или в другие более общие воспалительные синдромы (Niessen et al., 2008), где антагонизм к рецептору S1P3 может потенциально ограничить патологические процессы.

Активация рецептора S1P3 в сердечно-сосудистой системе может оказывать несколько патологически-релевантных эффектов. В крови S1P, выделенный активированными тромбоцитами, стимулирует S1P3 (и S1P1) рецепторы в эндотелии сосудов, снижая пара-клеточную проницаемость сосудов (Mehta et al. 2005; Sun et al. 2009). Кроме того, было показано, что трансактивация S1P3 нарушает регулирование сосудистого барьера (Singleton et al., 2006). Более того, хемотаксический эффект S1P в макрофагах (продемонстрированный *in vitro* и *in vivo*) медируется S1P3, тем самым играет казуальную роль в атеросклерозе, способствуя рекрутингу воспалительных моноцитов/макрофагов и изменению поведения клеток гладких мышц сосуда (Keul et al., 2011). Наконец, группа Takakura продемонстрировала с помощью определенного антагониста, что вызванное S1P снижение коронарного кровотока зависит от рецептора S1P3, и, таким образом, этот антагонизм может быть адаптирован к противодействию связанным с S1P сосудистым заболеваниям и синдромам вазоспазма (Murakami et al., 2010). Интересно, что в сердце длительная брадикардия, вызванная не селективными агонистами рецептора S1P, прекращается у S1P3 нокаутных мышей или после фармакологического ингибирования S1P3 у крыс (Sanna et al., 2004; Murakami et al., 2010). Более того, в клетках микроциркуляции сосудов сердца при диабете было показано *in vivo* и *in vitro* что агонист FTY720 обладает функциональным антагонизмом через стимулирование транслокации S1P3 из мембраны в ядро. Возможно, фармакологическое модулирование рецепторов S1P3 может быть благоприятным для облегчения сердечной микроангиопатии при диабете (Y₁n et al., 2012).

Bajwa et al. (2012) продемонстрировали, что S1P играет ключевую роль в ишемически-

реперфузионном повреждении почек (ИРП). Мышей с дефицитом рецептора S1P3 были защищены от ИРП. Такое защитное действие возникало благодаря, по крайней мере, частично различиям между S1P3-дефицитными дендритными клетками. Затем было выдвинуто предположение, что фармакологическое лечение способно ограничить активность S1P3 или лечение дендритными клетками, не имеющими рецептор S1P3, может способствовать остановке развития ИРП.

Также несколько физиологических параметров дыхательной системы подвержены влиянию активности S1P3. Недавно было продемонстрировано, что активация пути S1P вызывает генерализованную гиперреактивность дыхательных путей *in vivo* и *in vitro*, и это медируется рецептором S1P3. Следовательно, антагонизм к S1P3, кроме или в контексте указанного выше гипотетического оздоравливающего действия на фиброз легких, может представлять новую терапевтическую стратегию, направленную на блокирование связанной с астмой гиперреактивности дыхательных путей (Trifilieff and Fozard, 2012). Также было показано, что S1P3 в значительной степени вовлечен в острое повреждение легких, где он способствует хемотаксису и эндотелиальной и эпителиальной проницаемости (Uhlir and Yang, 2013). В публикации Chen et al., (2008) предполагают, что S1P, действуя через S1P3, повышая приток кальция и Rho киназы, активирует cPLA(2)альфа и выделяет арахидоновую кислоту в клетках эпителия легких. Следовательно, понимание этого механизма в клетках эпителия можно получить потенциальные цели для контроля воспалительных процессов в легких.

Рецепторы S1P3 играют важную роль в других не воспалительных заболеваниях. При раке было показано, что активация S1P3 способствует инвазивности клеток рака молочной железы (Kim et al., 2011) и этот эффект может быть уменьшен специфическим антителом, способным блокировать рецептор (Harris et al., 2012). Подобные результаты получают для клеток рака щитовидной железы (Balthasar et al., 2006) и клеток глиомы (Young et al., 2007), где было показано, что активация S1P3 усиливает миграцию и инвазию клеток. Yamashita (2006) также продемонстрировал, что медиаторные S1P3 сигналы могут быть решающими при определении метастатической реакции клеток рака желудка на S1P.

В глазу, принимая во внимание то, что S1P постоянно присутствует во внутриглазной жидкости (Liljöm et al., 1998), и, кроме того, что клетки эндотелия трабекулярной сети, которая экспрессирует рецепторы S1P1 и S1P3 (Metz et al., 2004) в ответ на стимулирование S1P, повышая сопротивление истечению, фармакологическое ингибирование рецепторов S1P3 является потенциальной терапевтической стратегией при лечении патологий, включая внутриглазное давление, такое как глазная гипертензия, глаукома, глаукоматозная ретинопатия (Stamer et al., 2009).

Антагонизм к S1P3 при заболеваниях ПНС.

Воспаление поврежденной ткани связано с повышенной чувствительностью к болевым стимулам, что позволяет предположить, что существует важное взаимодействие между активностью иммунных клеток и рецепторными нейронами, активированными болевой стимуляцией. Прямое воздействие S1P на выделенные рецепторные нейроны (вместе с другими воспалительными сигналами, выделяемыми тромбоцитами или мастоцитами) повышает возбуждение их потенциала действия через активацию ионных каналов (Zhang et al., 2006). В экспериментальных условиях выделенных рецепторных нейронов, экспрессия рецепторов S1P3 является наивысшей в панели рецепторов S1P. Кроме того, в лаборатории Кресса было продемонстрировано, что рецептора S1P3 определяется во всех человеческих и мышинных нейронах доральных корешковых ганглий, и что S1P индуцирует значительную ноцицепцию через зависимость от G-белка активацию возбудительной хлоридной проводимости (Camprubi-Robles et al., 2013). Принимая во внимание, что вызванные S1P нейронные реакции и спонтанное болевое поведение *in vivo* в значительной степени снижены у мышей с отсутствием S1P3, рецепторы S1P3 могут являться важными терапевтическими целями для посттравматической боли (Camprubi-Robles et al., 2013).

Антагонизм к S1P3 при заболеваниях ЦНС.

В ЦНС нейроны, астроциты, олигодентроциты и клетки микроглии обладают способностью производить и секретировать S1P, и экспрессировать, в различной степени в зависимости от типа клетки, рецепторы S1P1-3 и S1P5 (Anelli et al., 2005; Foster et al., 2007). Что касается рецептора S1P3, эндогенная высокая экспрессия была обнаружена в астроцитах и нейронах (Foster et al., 2007). Описано, что S1P3 вызывают глияльную активацию в провоспалительных условиях (Fisher et al., 2011; Wu et al., 2008) и улучшает спонтанное выделение глутамата в мшистых волокнах гиппокампа (Kanno and Nishizaki, 2011). В частности, апоптозные нейроны самопроизвольно вызывают чрезмерную экспрессию сфингозинкиназы с дальнейшим выделением S1P. Этот процесс продемонстрирован у Gude (Gude et al., 2008) и определен как сигнал "приди-и-возьми-меня", имеющий целью хемотракцию микроглиальных клеток и исключение умирающего нейрона. Более того, S1P через белок G12/13, ремоделированием действующего цитоскелета, может ингибировать плотное соединение астроцитов, придавая им подвижность, и создавая просветы в ткани мозга (Rouach et al., 2006). Следовательно, действие S1P на астроциты может помочь активированным микроглиальным клеткам лучше двигаться в мозге и, следовательно, выражать их фагоцитную роль. Сочетание рецепторов S1P3 с белком G 12/13, связанное с высокой экспрессией рецептора S1P3 в астроцитах и его ролью в подвижности (Fischer et al., 2011) приводит к предположению, что описанный процесс может проводиться S1P3-активированной подачей сигнала. Интересно, что микроглиальные клетки, будучи активированными, повышают экспрессию S1P3 (Foster et al., 2007). Эти

доказательства позволили выдвинуть предположение, что активация системы рецепторов S1P3 в значительной степени вовлечена в нейровоспалительное состояние, и ингибирование S1P3 может ограничить его развитие.

Доказательства, подтверждающие то, что антагонизм к S1P3 является защитой при нейровоспалении, получены из мышинной модели болезни Сэндрохфа, в которой удаление гена, кодирующего рецептор S1P3, в значительной степени ограничивает астроглиальную пролиферацию, продлевая жизнь и улучшая двигательные функции мыши (Wu et al., 2008).

При нейродегенеративных заболеваниях нейровоспаление может играть однозначно пагубную роль во время патологического развития болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона и рассеянного склероза (Bradl and Hohlfeld, 2003; Maragakis and Rothstein, 2006; Davies et al., 2013). При болезни Альцгеймера (БА) накопление бета-амилоидных бляшек связано с развитием воспаления при активации иммунной системы ЦНС (Meraz-Rios et al., 2013). Соответствие активности и модулирования рецепторов S1P при БА также показано у Takasugi et al., 2011 и у Takasugi et al., 2013.

Известный уровень техники

В EP81756 описаны соединения, которые применяют для лечения воспаления.

У Wang et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20(2), 493-498) описаны соединения, которые являются ингибиторами FFA2, применяемыми для лечения диабета.

В WO 2000026202 описаны антипролиферативные соединения, которые применяют для лечения рака.

В WO 2003063797 описаны ингибиторы калиевого канала, которые применяют для лечения аритмии.

В JP2002155065 описаны соединения, которые применяют в качестве инсектицидов или акарицидов.

В WO 2001036415 описаны соединения, которые применяют для контроля вредителей на домашних животных и крупном рогатом скоте.

В WO 2005075435, WO 2007087066, WO 2008141119, WO 2008147797, WO 2009006315, WO 2009123896 и WO 2010054138, Vertex описаны соединения в качестве модуляторов TRP для лечения кистозного фиброза или применяемые в качестве промежуточных соединений для таких соединений.

У Ingyong Huaxue (1990), 7(6), 54-7 описаны пестициды и фунгициды.

В представленных ниже ссылках описаны активаторы глюкокиназы, применяемые для лечения диабета: Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(3), 1318-1333; WO 2009140624; US-20100063063; Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(16), 7021-7036; Medicinal Chemistry Letters (2013), 4(4), 414-418; US 20010039344; WO 2001083465; WO 2003095438; WO 2004052869; WO 2006058923; WO 2007026761; WO 2007041365; WO 2008005914; WO 2008078674; WO 2008119734; WO 2009091014; US 6610846; Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(9), 3618-3625; WO 2002046173; US 20070281942; US 2010063063.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано нейрозащитное действие соединения в соответствии с данным изобретением на крыс, пораженных квискваловой кислотой. В примере 33 показано сильное нейрозащитное действие в дозе 30 и 60 мг/кг/сутки. Крысам БМЯ с ChAT-положительным нейроном, высчитанным с применением APERIO® (слева), пример 33, дозы 30 и 60 мг/кг вводят один раз в сутки п.о.; дозу 10 мг/кг вводят п.о. два раза в сутки. На микрофотографиях (правая сторона) показан ChAT-качественный анализ у крыс БМЯ, которым вводят квискваловую кислоту (QUIS) или Sham (SHAM), обработанных носителем или примером 33 в дозе 30 мг/кг п.о. * $p < 0,05$ к SHAM (Dunnett Test).

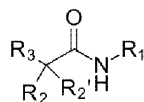
На фиг. 2 показан антинейровоспалительный эффект соединения на крыс, пораженных квискваловой кислотой. Пример 33 демонстрирует сильное действие на реакционную способность ГФКБ в дозе 30 и 60 мг/кг/сутки. А) действие на микроглиальные клетки, анализ 0X42; В) действие на астроциты, анализ ГФКБ. Эти доказательства соответствуют описанному в литературе, где экспрессия S1P3 в микроглии считается низкой и не значимой (преобладает S1P2), в то время как рецептора в значительной степени экспрессируется в астроцитах.

На фиг. 3 показано действие соединения в соответствии с данным изобретением на крыс, поврежденных Abeta(25-35). Микроскопическое сканирование (окрашивание ГФКБ) А) Ab (23-35) (правая полусфера)+носитель. В) Ab(25-35) (правая полусфера)-пример 33 в дозе 30 мг/кг (левая полусфера обработана Sham). С) количественный анализ ГФКБ-положительных клеток визуальной оценкой (* $p < 0,05$ к группе носителя, Kruskal-Wallis).

На фиг. 4 показано действие соединения в соответствии с данным изобретением в тесте на распознавание объектов на крыс, пораженных квискваловой кислотой. Лечение примером 33 значительно облегчает когнитивные функции при ТРО измерении эпизодической памяти у крыс, пораженных квискваловой кислотой, как показано в таблице ANOVA (правая панель). Показана разница во времени обследования знакомых и новых объектов (F=знакомый объект, N=новый объект).

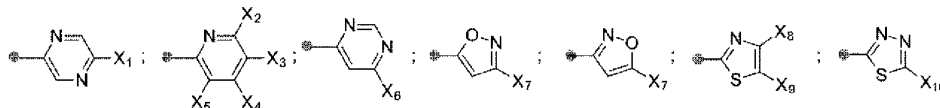
Подробное описание изобретения

В первом аспекте данного изобретения (вариант А) представлены соединения формулы (А)



(А)

где •R₁ является



X₁, X₆, X₇, X₉ и X₁₀ являются галогеном, C₁-C₄ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

X₂, X₃, X₄, X₅ и X₈ являются водородом, галогеном, C₁-C₄ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

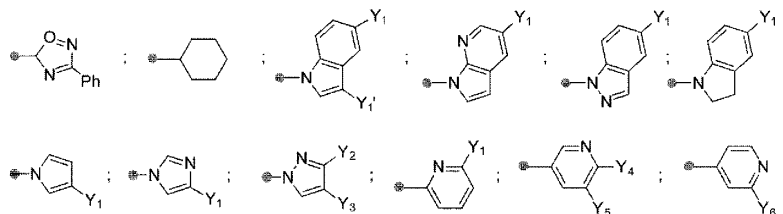
при условии, что по крайней мере один из X₂, X₃, X₄ и X₅ не является водородом;

R₂ является C₃-C₆ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным фенилом, с одним или более атомами фтора или с трифторметилфурилом;

R₂' является водородом, F, C₁-C₃ линейным или разветвленным алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

или R₂ и R₂' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкильное кольцо;

•R₃ является



Y₁ является галогеном;

Y₁' является C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

Y₂ является циано или метоксифенилом, C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

Y₃ является водородом, галогеном или метоксифенилом;

Y₄ является водородом, галогеном, N-метилпиразолилом или C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкокси, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

Y₅ является водородом, галогеном, циано или C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

при условии, что по крайней мере один из Y₄ и Y₅ не является водородом;

Y₆ является галогеном, C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкилом, необязательно замещенным одним или более атомами фтора, или C₁-C₃ линейным, разветвленным или циклическим алкокси, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

их энантиомеры, энантиомерно обогащенные смеси и фармацевтически приемлемые соли.

В одном аспекте варианта А (вариант А1) представлены соединения формулы (А), где галоген выбирают из группы Cl, Br и F;

C₁-C₄ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, выбирают из группы, включающей метил, трифторметил, н-пропил и т-бутил;

C₁-C₃ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, выбирают из группы, включающей метил, трифторметил и н-пропил; C₁-C₃ линейный, разветвленный или циклический алкокси, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, выбирают из группы, включающей метокси и дифторметокси;

C₃-C₆ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный фенилом, с одним или более атомами фтора или с трифторметилфурилом, выбирают из н-пропила, 3-фенил-н-пропила, и-пропила, н-бутила, циклогексила и (5-трифторметилфуран-2-ил)метила;

C₃-C₆-циклоалкил выбирают из группы, включающей циклобутил и цикlopентил.

В другом аспекте варианта А (вариант А2) представлены соединения формулы (А), где галоген выбирают из группы Cl, Br и F;

C₁-C₄ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный одним или бо-

лее атомами фтора, выбирают из группы, включающей метил, трифторметил и т-бутил; C₁-C₃ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, выбирают из группы, включающей метил и трифторметил;

C₁-C₃ линейный, разветвленный или циклический алкокси, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, выбирают из группы, включающей метокси и дифторметокси;

C₃-C₆ линейный, разветвленный или циклический алкил, необязательно замещенный фенилом, с одним или более атомами фтора или с трифторметилфуранилом, выбирают из н-пропила, 3-фенил-п-пропила, и-пропила, н-бутила, циклогексила и (5-трифторметилфуран-2-ил)метила;

C₃-C₆-циклоалкил выбирают из группы, включающей циклобутил и цикlopентил.

В другом аспекте варианта А (вариант А3) представлены соединения формулы (А), где R₁ и R₃ такие, как писаны в варианте А, и где

X₁ является галогеном;

X₂ является водородом, галогеном или метилом;

X₃ является водородом, галогеном или трифторметилом;

X₄ является водородом или метилом;

X₅ является водородом или галогеном;

при условии, что по крайней мере один из X₂, X₃, X₄ и X₅ не является водородом;

X₆ является галогеном;

X₇ является т-бутилом или трифторметилом, предпочтительно т-бутилом;

X₈ является водородом, метилом или т-бутилом;

X₉ является галогеном;

X₁₀ является т-бутилом;

R₂ является н-пропилом, 3-фенил-н-пропилом, и-пропилом, н-бутилом, циклогексилом или (5-трифторметилфуран-2-ил)метилом;

R₂' является водородом, F, метилом;

или R₂ и R₂' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное или цикlopентильное кольцо;

Y₁ является галогеном;

Y₁' является метилом;

Y₂ является метилом, н-пропилом, циано, трифторметилом или 4-метоксифенилом;

Y₃ является водородом, галогеном или 4-метоксифенилом;

Y₄ является водородом, галогеном, метокси или 1-метилпиразол-4-илом;

Y₅ является водородом, галогеном, циано или метилом;

при условии, что по крайней мере один из Y₄ и Y₅ не является водородом;

Y₆ галогеном, метокси или дифторметокси.

В другом аспекте варианта А (вариант А4) представлены соединения формулы (А), где R₁ и из такие, как описаны в варианте А, и где

X₁ является Cl или Br;

X₂ является водородом, метилом, Br или F;

X₃ является водородом, Br, Cl, F или трифторметилом;

X₄ является водородом или метилом;

X₈ является водородом или F;

при условии, что по крайней мере один из X₂, X₃, X₄ и X₅ не является водородом;

X₆ является Cl;

X₇ является т-бутилом или трифторметилом, предпочтительно т-бутилом;

X₈ является водородом, метилом или т-бутилом;

X₉ является Br, Cl или F;

X₁₀ является т-бутилом;

R₂ является н-пропилом, 3-фенил-н-пропилом, и-пропилом, н-бутилом, циклогексилом или (5-трифторметилфуран-2-ил)метилом;

R₂' является водородом, F, метилом;

или R₂ и R₂' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное или цикlopентильное кольцо;

Y₁ является Br;

Y₁' является метилом;

Y₂ является метилом, н-пропилом, циано, трифторметилом и 4-метоксифенилом;

Y₃ является водородом, Br, Cl и 4-метоксифенилом;

Y₄ является водородом, Br, Cl, метокси или 1-метилпиразол-4-илом;

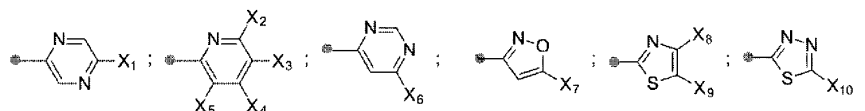
Y₅ является водородом, Br, Cl, F, циано или метилом;

при условии, что по крайней мере один из Y₄ и Y₅ не является водородом;

Y₆ является Br, Cl, F, метокси или дифторметокси.

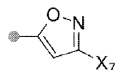
В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3 или А4 (варианты В1) представлены соединения

формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



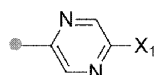
и где R₂, R₂', R₃, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в варианте A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B2) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



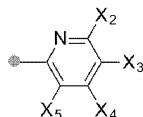
и где R₂, R₂', R₃, X₇, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B3) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



и где R₂, R₂', R₃, X₁, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B4) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из

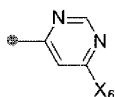


и где R₂, R₂', R₃, X₂, X₃, X₄, X₅, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В конкретном аспекте вариантов B4 (варианты B4a) представлены соединения формулы (A), где X₂ и X₄ являются водородом и где R₁, R₂, R₂', R₃, X₃, X₅, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах B4.

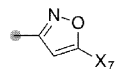
В другом конкретном аспекте вариантов B4 (варианты B4b) представлены соединения формулы (A), где X₂, X₄ и X₅ являются водородом и где R₁, R₂, R₂', R₃, X₃, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах B4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B5) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



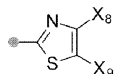
и где R₂, R₂', R₃, X₆, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B6) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



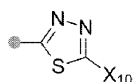
и где R₂, R₂', R₃, X₇, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B7) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



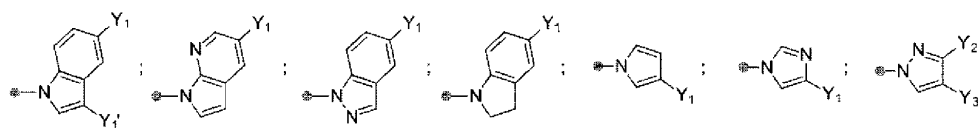
и где R₂, R₂', R₃, X₈, X₉, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты B8) представлены соединения формулы (A), где $\bullet$ -R₁ выбирают из



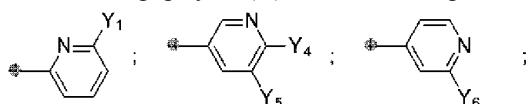
и где R₂, R₂', R₃, X₁₀, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3 или A4.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С1) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



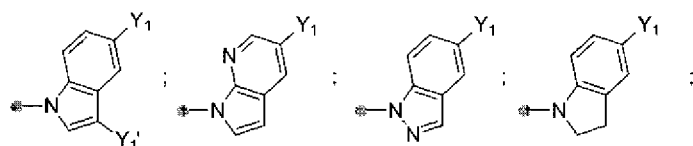
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_2$ и Y_3 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С2) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



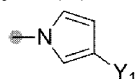
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С3) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



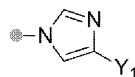
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С4) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



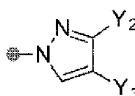
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$ и Y_1 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В5, В6, В7 или В8 (варианты С5) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



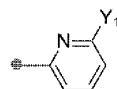
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$ и Y_1 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С6) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



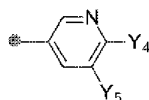
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_2$ и Y_3 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С7) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



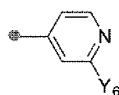
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$ и Y_1 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты С8) представлены соединения формулы (А), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



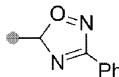
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_4$ и Y_5 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8 (варианты C9) представлены соединения формулы (A), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



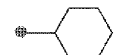
и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8 (варианты C10) представлены соединения формулы (A), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$ и X_{10} такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8 (варианты C11) представлены соединения формулы (A), где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из



и где $R_1, R_2, R_2', X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9$ и X_{10} такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 или B8.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 и C11 (варианты D1) представлены соединения формулы (A), где R_2 и R_2' не образуют циклоалкильное кольцо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, и где $R_1, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 и C11.

В определенных аспектах вариантов D1 (варианты D1a) представлены соединения формулы (A), где R_2' является водородом, и где $R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1.

В других определенных аспектах вариантов D1 (варианты D1b) представлены соединения формулы (A), где R_2' является F, и где $R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1.

В других определенных аспектах вариантов D1 (варианты D1e), представлены соединения формулы (A), где R_2' отличен от водорода или F, и где $R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1.

В определенном аспекте вариантов D1a, D1b и D1e (варианты D1d) представлены соединения формулы (A), где R_2 является н-пропилем и где $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1a, D1b и D1e.

В другом определенном аспекте вариантов D1a, D1b и D1e (варианты D1e), представлены соединения формулы (A), где R_2 является и-пропилем и где $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1a, D1b и D1e.

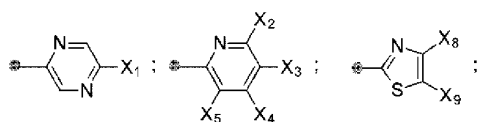
В определенном аспекте вариантов D1a, D1b и D1e (варианты D1f) представлены соединения формулы (A), где R_2 является н-бутилом, и где $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1a, D1b и D1e.

В определенном аспекте вариантов D1a, D1b и D1e (варианты D1f) представлены соединения формулы (A), где R_2 является циклогексилем, и где $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах D1a, D1b и D1e.

В определенных аспектах вариантов A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 и C11 (варианты D2) представлены соединения формулы (A), где R_2 и R_2' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, и где $R_1, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 и C11.

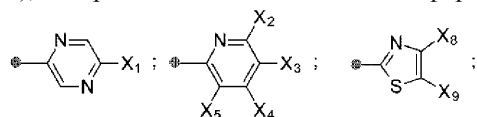
Сочетание любых из представленных выше вариантов дает новый вариант данного изобретения.

Например, при сочетании вариантов B3, B4 и B7 получают другие конкретные аспекты вариантов A, A1, A2, A3 или A4 (варианты E1), которые являются соединениями формулы (A), где $\bullet\text{-R}_1$ выбирают из



и где R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3 или А4.

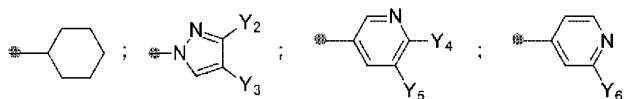
Также, при сочетании вариантов В3, В4а и В7, получают другие конкретные аспекты вариантов А, А1, А2, А3 или А4 (варианты Е1а), которые являются соединениями формулы (А), где $\bullet\text{-}R_1$ выбирают из



X_2 и X_4 являются водородом;

и где R_2 , R_2' , R_3 , X_1 , X_3 , X_5 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3 или А4.

Также, при сочетании вариантов С6, С8, С9 и С11 получают другие конкретные аспекты вариантов А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8 (варианты Е2), которые являются соединениями формулы (А), где $\bullet\text{-}R_3$ выбирают из



и где R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 такие, в зависимости от обстоятельств, как определены в вариантах А, А1, А2, А3, А4, В1, В2, В3, В4, В4а, В4б, В5, В6, В7 или В8.

Примеры 1-151, описанные ниже, все составляют другие индивидуальные варианты данного изобретения, и любой список, сочетающий любые примеры, составляет еще один вариант данного изобретения.

Например, в другом варианте (вариант F1) представлено соединение, выбранное из группы, включающей

(5-хлорпиридин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-дифторметоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлортиазол-2-ил)амид 2-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бром-3-метилпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бром-6-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромтиазол-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-[4-метоксифенил]-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бромимидазол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-[3-(4-метоксифенил)пиразол-1-ил]пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;

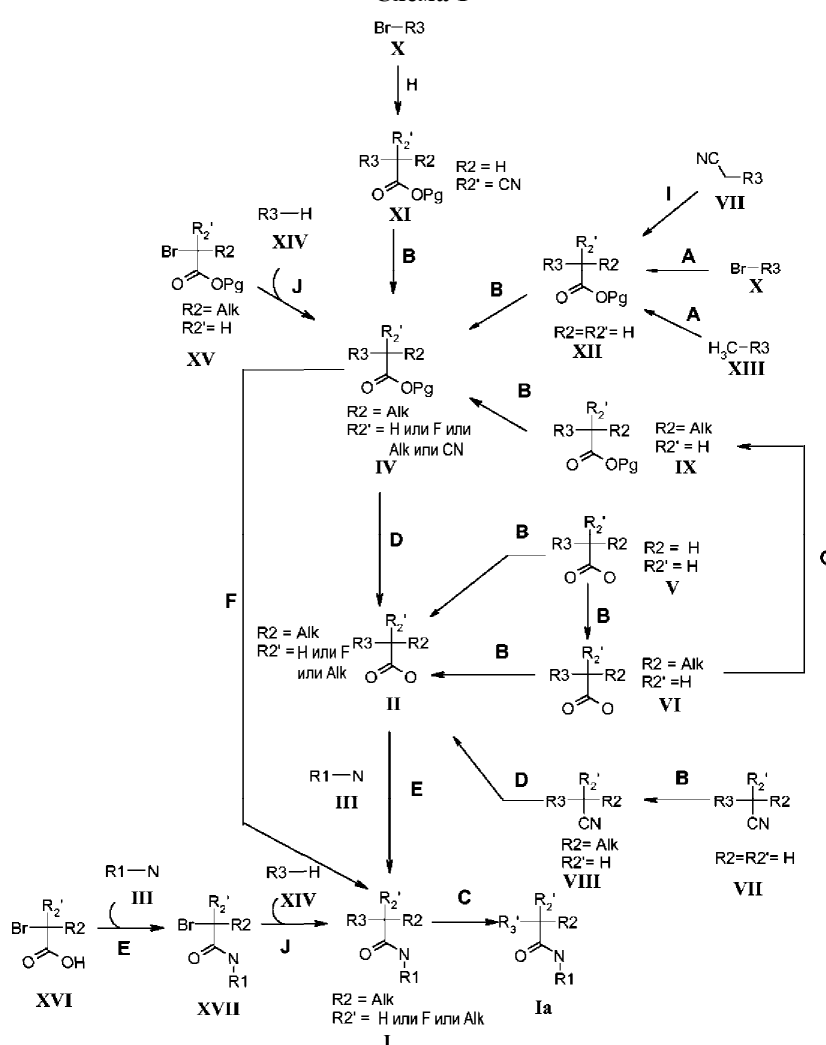
2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-бромпиразин-2-ил)-3-метилбутирамид;
 N-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-метилбутирамид;
 N-(5-бромпиразин-2-ил)-2,2-дициклогексилацетамид;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)пентановой кислоты и
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Также, в другом варианте, (вариант F2) представлено соединение, выбранное из группы, включающей (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты и (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты.

Общий способ получения соединений в соответствии с данным изобретением

В зависимости от точной природы соединения, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены по общим схемам 1-5.

Схема 1



A: карбоксилирование или сочетание Реформатского-Негиши; B: алкилирование; C: вспомогательные модификации конечных соединений; D: гидролиз; E: Амидное сочетание между кислотой и амином; F: Амидное сочетание между сложным эфиром и амином; G: эстерификация; H: алкилирование на дикарбонильных соединениях; I: алкоголиз; J: N-алкилирование.

Соединения общей структуры I могут быть получены, как показано на схеме 1. Ключевой стадией синтеза является сочетание между кислотами общей структуры II и подходящими аминами общей структуры III с применением сочетающих агентов, известных в литературе. Альтернативно, амиды структуры I могут быть получены непосредственно из сложных эфиров IV, где R_2 является алкилом и R_2' может быть фтором или водородом. Если кислоты общей структуры II не являются коммерчески доступными, они могут быть получены с применением различных подходов.

Алкилирование коммерчески доступной гетероарилуксусной кислоты общей структуры V с подходящим галоалканом, в присутствии сильных оснований, таких как LiHMDS, н-бутиллитий, гидрид натрия и другие известные в литературе, дает кислоты общей структуры II.

Если R_2 и R_2' являются различными алкильными группами, кислоты общей структуры II могут быть получены в две стадии. Гетероарильные уксусные кислоты общей структуры V могут быть алкилированы с получением промежуточных соединений общей структуры VI, которые подвергают второму алкилированию с получением кислот общей структуры II.

Альтернативно, коммерчески доступные гетероарилацетонитрилы общей структуры VII могут быть алкилированы с получением промежуточных соединений общей структуры VIII, которые могут быть гидролизированы до кислот II.

Кислоты общей структуры II могут быть получены гидролизом сложных эфиров общей структуры IV, как показано на схеме 1, где Pg может быть метильная, этильная или трет-бутильная группа. Если R_2' является цианогруппой, гидролиз и монодекарбоксилирование происходит одновременно.

Если сложные эфиры общей структуры IV не являются коммерчески доступными, они могут быть получены различными способами синтеза, показанными на схеме 1.

Сложные эфиры общей структуры IV, где R_2 является алкильной группой и R_2' является фтором, могут быть получены из кислот VI, которые превращают в соответствующие сложные эфиры IX и, наконец, фторируют в присутствии сильного основания и электрофильного источника фтора, как описано у Tengeji et al. *Molecules* 2012, 17, 7356-7378.

Сложные эфиры IV могут быть получены из гетероарилбромидов структуры X, которые превращают в промежуточные соединения XI через катализируемую палладием реакцию с малонитрилом, например, см. Xiang Wang et al. *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 1643-1645. Производные XI могут быть алкилированы с получением сложных эфиров IV, где R_2' является цианогруппой.

Сложный эфир IV может быть получен непосредственно алкилированием гетероарилуксусных сложных эфиров общей структуры XII.

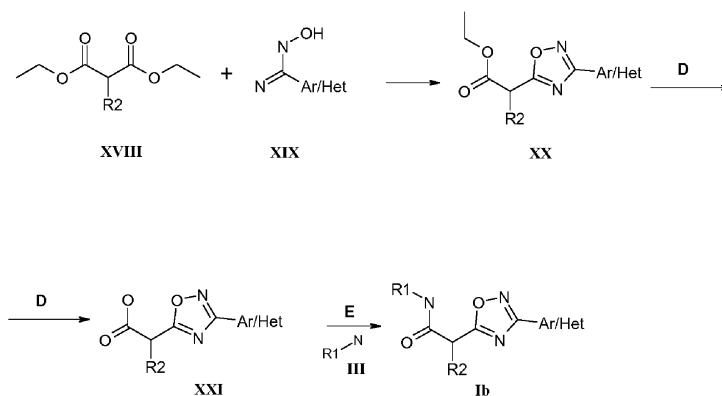
Если сложные эфиры XII не являются коммерчески доступными, они могут быть синтезированы тремя различными методами: алколизом гетероарилацетонитрилов общей структуры VII, сочетанием Негиши-Реформатского между гетероарилбромидом структуры X и трет-бутиловым сложным эфиром бромуксусной кислоты как описано у Hartwig, J.F. et al. *JACS*, 2003, 125, 11176-11177, или карбоксилированием метильной группы соединений общей структуры XIII в присутствии сильного основания, такого как LDA (см. W09815278).

Сложные эфиры общей структуры IV могут быть получены N-алкилированием гетероциклов, имеющих азот, XIV (пиразолов, пирролов, индолов) со сложным эфиром α -бромалкановой кислоты общей структуры XV.

Альтернативный подход к синтезу соединений общей структуры I, изображенной на схеме 1, состоит в сочетании между амином общей структуры III с α -бромкислотой общей структуры XVI с применением подходящего сочетающего агента с получением промежуточного соединения общей структуры XVII. N-алкилирование гетероциклов, содержащих азот, XIV (пиразолов, пирролов и индолов) с промежуточными соединениями XVII дают соединения общей структуры I.

Соединения общей структуры I могут быть далее модифицированы в производные 1a, если R_3 содержат группы, которые могут быть модифицированы за несколько стадий синтеза. Например, если R_3 содержит метоксигруппу, она может быть деметилирована и O-алкилирована различными алкильными группами; или в присутствии первичной аминогруппы, она может быть алкилирована до соответствующего третичного амина или может быть ацилирована с подходящей карбоновой кислотой.

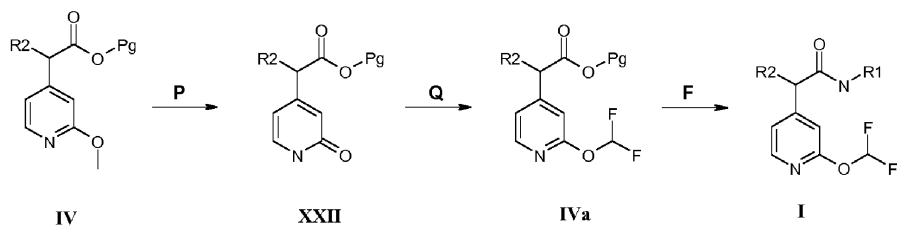
Схема 2



На схеме 2 описан синтетический подход к получению соединений общей структуры 1b, где R_3 является 1,2,4-оксадиазолом, замещенным в положении 3 арильной или гетероарильной группой. Конденсация между диэтилалкилмалонатом XVIII и амидоксимом XIX дает оксадиазол XX, который может

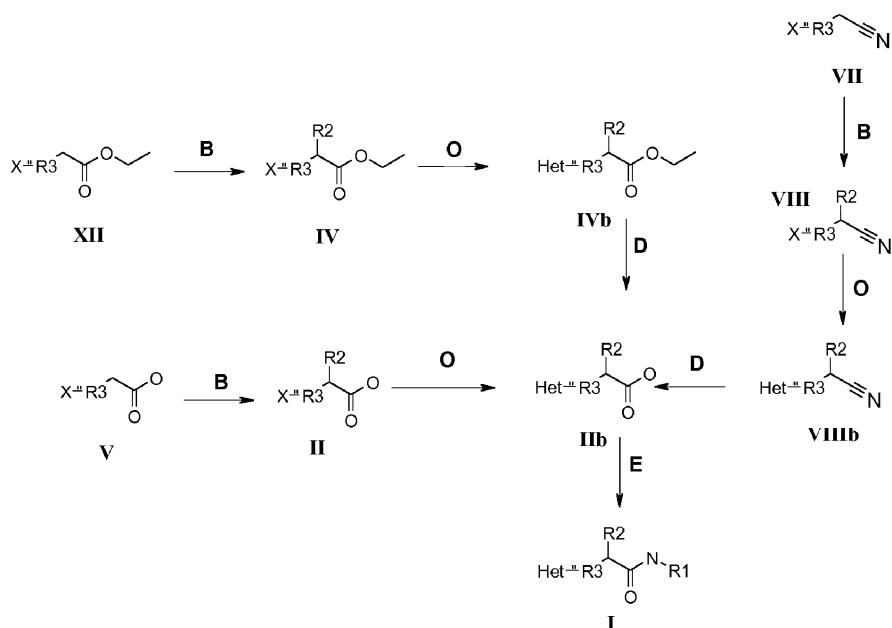
быть гидролизован до соответствующей кислоты XXI и сопряжен с подходящим амином общей структуры III с применением подходящего сочетающего агента с получением соединений общей структуры Ib.

Схема 3



На схеме 4 изображен синтез для точечной модификации промежуточных соединений общей структуры IV, где метоксигруппу замещают диформетоксигруппой. Сложные эфиры метоксипиридина общей структуры IV превращают в соответствующие пиридоны XXII с последующим диформетилированием кислорода (Makoto et al. Organic Letters, 2006, 8, 3805-3808) с получением сложных эфиров общей структуры IVa. Прямое сочетание с подходящими аминами общей структуры III дает конечные соединения I.

Схема 4



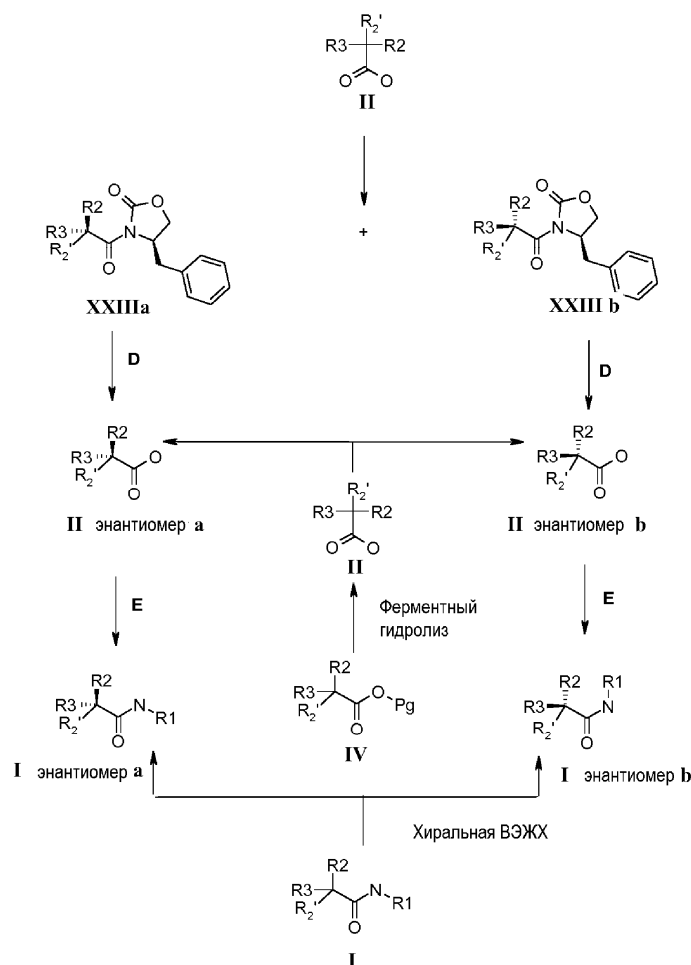
На схеме 4 изображены возможные подходы к синтезу соединений общей формулы I, где R₃ является бис-гетероарильной системой. Эти методы синтеза могут применяться к промежуточным соединениям общей структуры XII, V и VII, содержащим галоген в системе R₃. Промежуточные соединения общей структуры II, IV, VIII могут быть получены, соответственно, из соединений V, XII и VII как описано на схеме 1. Сочетание Сузуки для II, IV и VIII дает соединения общей структуры IIb, IVb и VIIIb. Промежуточные соединения IVb и VIIIb могут быть гидролизованы с получением соединений общей структуры IIb, которые превращают в соединения I взаимодействием с подходящими аминами общей структуры III с применением подходящего сочетающего агента.

Энантиомеры или энантиомерно обогащенные композиции также могут быть получены с применением оптически активных исходных материалов или методами энантиомерного разделения.

Методы энантиомерного разделения соединений общей структуры I представлены на схеме 5. Рацемические смеси соединений I могут быть разделены хиральной препаративной ВЭЖХ.

Альтернативно, кислота общей структуры II может быть подвергнута сочетанию с хиральными вспомогательными соединениями, такими как оксазолидиноны, с получением диастереоизомеров XXIIIa и XXIIIb. Полученные диастереоизомеры могут быть разделены и гидролизованы с получением двух кислот в чистой энантиомерной форме, которые могут быть подвергнуты сочетанию с подходящим амином общей структуры III с применением подходящего сочетающего агента с получением соединений общей структуры I в качестве энантиомеров. Альтернативно, рацемические кислоты общей структуры II могут быть разделены до амидного сочетания обычными подходами, такими как кристаллизация в присутствии хирального амина, ферментное разделение, хиральная препаративная ВЭЖХ.

Схема 5



Энантиомеры или энантиомерно обогащенные композиции также могут быть получены с применением оптически активных исходных материалов.

Биологическая оценка

In vitro клеточный анализ активности против S1P.

CHO-S1P3 R₁ клетки создают стабильным трансфицированием клеток wt CHO-K1 с pcDNA6.2/cLumioDEST-hS1P3 и выдерживают их при отборе антибиотика с 6 мкг/мл бластицидина. CHO-S1P1 MG12 клетки также создают стабильным трансфицированием клеток wt CHO-K1 и отбирают с 1 мг/мл гидромицина.

Соединения тестируют на клетках CHO-S1P3 R₁ для определения их способности действовать в качестве антагонистов вызванного сфингозином внутриклеточного потока Ca²⁺, который измеряют флуоресцентным индикатором кальция Fluo-4 AM на инструменте Molecular Devices FLIPR₃.

Клетки высевают в количестве 30К клеток на лунку в 96-луночный планшет (черный, прозрачное дно, покрытый TC) в 100 мкл культуральной среды. Через 24 ч инкубирования в клетки добавляют 100 мкл ССРХ, содержащий 20 мМ буфера HEPES, 5 мМ пробенецида, 4 мкМ FLUO-4 AM и плурановую кислоту 0,02%, и выдерживают при 37°C, 5% CO₂ в течение 30 мин. Загрузочный раствор затем промывают ССРХ-20 мМ буфера Hepes.

Соединения распределяют по лункам в качестве первой добавки, в конечной концентрации 10 мкМ для первичного скрининга и в 8-точечной реакции на концентрацию (30-0,001 мкМ) с конечной концентрацией ДМСО 0,3%. Сфингозин добавляют в качестве второй добавки в конечной концентрации, равной EC₈₀. Реакцию кальция считывают на спектрофотометре для чтения планшетов для визуализации флуоресценции (FLIPR₃; Molecular Devices) при возбуждении клеток аргоновым ионным лазером при 488 нм. Эмиссию записывают с применением фильтра полосатого спектра (510-570 нм; пик эмиссии Fluo-4/Ca²⁺=516 нм).

Активность соединения также оценивают для определения действия на путь Gαi против рецептора S1P1 и рецептора S1P3.

Изменения внутриклеточных концентраций цАМФ измеряют с анализе HTRF® (cAMP Dynamic 2 Kit, Cisbio Bioassays, Codolet, France) согласно протоколу производителя.

Готовые к применению замороженные клетки CHO-S1P1 MG12 или CHO-S1P3 R₁ оттаивают, повторно суспендируют в ФСБД (Lonza, Basel, Switzerland) с 1 мМ ИБМК и распределяют в 384-луночных

малообъемных микропланшетах (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany) в количестве 10000 клеток в 5 мкл на лунку. Обработку клеток проводят в буфере для анализа, содержащем ФРФБ 0,2% АБС. Клетки предварительно инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре с 2,5 мкл 4-кратного концентрированного раствора соединения либо в однократной концентрации, либо в титрации для определения реакции на концентрацию (0,6% > конечная концентрация ДМСО). Затем 2,5 мкл раствора Сфингозина/форсколина в 4-кратном количестве к соответствующим концентрациям ЕС80 добавляют в каждую лунку за исключением лунок с положительным контролем, в которые добавляют только форсколин. Через 45 мин 5 мкл проявляющих реагентов HTRF® (анти-цАМФ-Криптит и цАМФ-d2) добавляют в лунки согласно инструкции к набору. Через 1 ч инкубирования при комнатной температуре флуоресценцию с временным разрешением считывают на микропланшетном ридере AnalystGT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) при возбуждении при 337 нм, эмиссии при 665 и 620 нм (для получения сигналов донора и акцептора соответственно).

In vitro фенотипический анализ: анализ пролиферации S1P в первичных кортикальных астроцитах.

Первичные кортикальные астроциты готовят из неокортекса E17 эмбрионов (Sprague-Dawley) крыс ферментной диссоциацией. Выделенный кортекс измельчают на мелкие куски стерильным лезвием, промывают три раза средой для диссоциации и инкубируют с трипсином (0,25%) на водяной бане при 37°C в течение 10 мин. Лепешку помещают в среду MEM, содержащую ФРФБ (10%) и наносят пипеткой 20 штрихов; клеточную суспензию центрифугируют при 1050 об/мин в течение 10 мин при к.т., и лепешку повторно суспендируют в среде для выращивания (BME, 10% ФРФБ, 2 mM глутамин, 1 mM пирувата, пенициллин/стрептомицин 1000 ед./мл). Клетки высевают в предварительно покрытые поли-D-лизин (70-150K кД) 75 см² колбы при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Зрелые культуры выращивают до тех пор, пока астроциты не достигнут конfluence (12-15 дней). Затем культуры помещают в орбитальный встряхиватель и встряхивают (200 об/мин) в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Затем среду удаляют, и слой клеток, содержащий в основном астроциты, удаляют трипсинизацией (0,25%) в течение 15 мин при 37°C. Далее, после блокирования трипсина MEM 10% ФРФБ, среду удаляют центрифугированием при 1200 об/мин. Клетки засевают в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном (30K клеток/лунку) в 10% ФРФБ/BME (день 1). Через 24 ч, на 2 день, среду заменяют не содержащей сыворотку BME. На 3 день клетки обрабатывают антагонистами в течение 1 ч, затем добавляют S1P (конечная концентрация S1P: 1 мкМ). Конечная концентрация ДМСО составляет 0,1% об./об. На 5 день (48 ч стимуляции S1P), клетки закрепляют в 4% параформальдегиде/4% сахарозе, пермеабилзируют в 0,2% Triton-X 100 и блокируют в 0,1% АБС. Первичное антитело Rb-анти-Ki67 (1:500, Abcam) инкубируют в течение 3 ч при комнатной температуре, затем добавляют Alexa Fluor 546 конъюгированное вторичное антитело. Планшеты приобретают с BD Pathway 435 и ядерной интенсивностью Ki67 окрашивания, измеренной с помощью программы BD Attovision. Пролиферацию выражают как процент Ki67-положительных ядер на общее количество ядер.

In vivo анализы нейродегенерации, нейровоспаления и поведения.

Эффективность соединений в соответствии с данным изобретением при нейродегенерации и нейровоспалении может быть оценена с применением двух различных методологических подходов, направленных на воспроизведение некоторых патологических характеристик болезни Альцгеймера:

1) эксайтотоксичный инсульт (квискваловая кислота - QUIS) в базальном магнотеллюлярном ядре (БМЯ), отличающийся тяжелой нейродегенерацией холинергических нейронов вместе со значительным нейровоспалением.

2) инъекция β -амилоидного пептида 25-35 (A β 25-35) в БМЯ крысы, вызывающая значительную реакцию глии вокруг отложений A β 25-35 при умеренной токсичности в отношении холинергических нейронов.

Считывание показаний основано на иммунохимическом анализе и включает подсчет холинергических нейронов (ChAT-положительных), астроцитов (GFAP-положительных) и микроглии (OX-42 или Iba-1 положительной). Анализ проводят с применением двух различных подходов, визуальной оценки (слепой) и цифровой платформы APERIO®.

QUIS-обработанным животным также проводят тестирование распознавания объектов (ТРО, измерение эпизодической памяти) или другие поведенческие тесты для измерения улучшения когнитивных функций соединением в соответствии с данным изобретением.

Животные.

Используют трехмесячных самцов крыс Wistar (Harlan, Milan, Italy), весящих 230-250 г. Крыс помещают в макророльные клетки со свободным доступом к пище и воде и выдерживают при 12-часовом цикле день/ночь при комнатной температуре 23°C (КТ). Все эксперименты проводят согласно рекомендациям European Community's Council for Animal Experiments (86/609/ЕЕС). Были сделаны попытки минимизировать количество применяемых животных и их выживаемости.

Инъекции квискваловой кислоты и пептида ABeta(25-35) в базальное ядро и лечение лекарственным средством.

Квискваловую кислоту (Sigma Chemical Co., Milan, Italy; растворенную в фосфатном буфере в кон-

центрации 0,12 М, объем 0,5 мкл) или 10 мкг пептида ABeta(25-35) (Bachem), растворенного в ФРФБ в концентрации 10 мкг/мкл и агрегированного при 37° в течение 2 ч перед введением объема 1 мкл) вводят с применением микрошприца Hamilton в правое БМЯ при анестезии хлоралгидратом при следующих стереотаксических координатах: AP=-0,2, L=-2,8 от брегмы и H=7 от твердой мозговой оболочки (Rachinos and Watson, 1982, Casamenti et al., 1998). Исследование проводят в течение 7 дней после хирургического вмешательства. Крысам перорально (в.б.) вводят соединение в соответствии с данным изобретением или носители двумя дозами, за 24 ч и 1 ч до хирургического вмешательства и один раз в сутки в течение 7 дней после поражения. Последнее введение проводят за 1 ч перед умерщвлением.

Тест на распознавание объекта.

Распознавание объекта проводят согласно Ennaceur and Delacour (1988) и Scali et al., (1997). Коротко, крыс помещают в серую поливинилхлоридную арену (60×60×40h см), освещенную 50 Вт лампой, расположенной в 50 см над ареной. Распознаваемые объекты включают призмы, пирамиды и цилиндры из пластика. За день до тестирования крысам позволяют исследовать арену в течение 2 мин. В день исследования, в соответствии с протоколом сколопамина, проводят сессию из 2 попыток, разделенных интервалом между попытками 240 мин. В первую попытку (попытка обнаружения, T1) два идентичных объекта расположены в двух противоположных углах арены. Крыс оставляют на арене пока не будет достигнут критерий 20 с общего исследования объектов. Исследование определяют как нахождение носа на расстоянии <2 см от объекта и/или прикосновение носа к нему. Во время второй попытки (попытка удержания, T2) один из объектов, присутствовавших во время T1, заменяют новым (другой формы) объектом, и крыс оставляют на арене в течение 5 мин. Время, потраченное на обследование известного (F) и нового объекта (N) записывают отдельно, и получают разницу между двумя временами обследования. От крысы к крысе, были приняты меры, чтобы избежать предпочтения к объекту и месту произвольным изменением роли объектов (знакомого или нового объекта) и из положения в двух противоположных углах коробки во время T2. Более того, для избежания обонятельных стимулов, исследуемые объекты тщательно очищают. В методе временной задержки, T2 проводят через 24 ч после T1, когда спонтанное ослабление памяти присутствует у контрольных крыс. Введение лекарственного средства проводят за 30 мин до попытки обнаружения T1.

Иммуногистохимия.

Под глубокой анестезией хлоралгидратом крысам делают транссердечную перфузию ледяным раствором параформальдегида (4% в фосфатном буфере, pH 7,4). Мозг постфиксируют в течение 4 ч и подвергают криозащите в 18% растворе сахарозы в течение по крайней мере 48 ч. Мозг разрезают в криостате через область инъекции на коронарные срезы толщиной 30 мкм и помещают в раствор антиобледенителя (физиологический раствор с фосфатным буфером, содержащий 30% этиленгликоля и 30% глицерина) и хранят при -20°C до применения для иммуногистохимии согласно следующему протоколу.

На 1 день ChAT (маркер холинергических нейронов, козлиная антисыворотка, Millipore, 1:200) применяют в качестве маркера нейродегенерации, и ГФКБ (маркер астроцитов, кроличье поликлональное антитело DAKO, 1:1000) и Iba-1 (маркер микроглии, кроличье антитело, Wako, 11:500) или OX-42 (CD11b/c, маркер активированной микроглии, мышиное антитело, BD Biosciences Pharmingen, 1:400) в качестве маркеров нейровоспаления астроцитов и микроглии, соответственно.

Вторичные антитела: биотинилированный IgG (Vector Laboratories, Burlingame, CA), разведенный 1:1000.

Иммуногистохимическая методика.

Срезы обрабатывают как свободноплавающие срезы, коротко, первичное антитело добавляют в подходящем разведении (в блокирующем буфере: ФСБТ с 0,5% АБС) и оставляют на ночь при осторожном перемешивании при комнатной температуре. Затем соответствующее биотинилированное вторичное антитело (в блокирующем буфере: ФСБТ с 0,1% АБС) добавляют к срезам и выдерживают в течение 90 мин при комнатной температуре при осторожном перемешивании, и затем вынимают и промывают ФРФБ. Связанное антитело визуализируют с применением набора Vectastain ABC Kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA) с DAB (Vector Laboratories, Burlingame, CA) в качестве хромогена. Срезы устанавливают, докрашивают Эматоссилином (Carlo Erba Reagents, Italy), дегидрируют и накрывают покровными стеклами с заливочной средой (Leica).

Количественный анализ иммуногистохимического маркера.

Все иммуногистохимические маркеры подвергают количественному анализу в области БМЯ с применением цифровой патологической платформы Aperio®; коротко, 4-6 срезов от одного животного оцифровывают с применением сканера Scanscope CS (Aperio®), затем правую и левую области БМЯ идентифицируют вручную для каждого среза с получением Области исследования (ОИ), к которой применяют специфический макрос анализа для количественного анализа сигнала. Каждое правое полосатое тело (с инъекцией AAV9-Ex1-AcGFP-Q138) сравнивают с противоположным (левым) (с инъекцией AAV9-Ex1-AcGFP-Q17). Данные для каждого среза усредняют для каждого животного, и полученные значения применяют для статистического анализа.

ChAT количественно анализируют как количество клеток на область, в виде одной популяции кле-

ток. ГФКБ и Iba-1 оценивают как положительные растровые единицы на площадь в области исследования (ОИ).

Композиция и введение

Соединения формулы (А) составляют, предпочтительно, в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или подобным. В общем, предпочтительно вводить фармацевтическую композицию в пероральной форме, но определенные композиции могут вводиться парентеральным, внутривенным, внутримышечным, чрескожным, буккальным, подкожным, в виде суппозиторий, назальным или другим путем. Специалист в данной области техники может модифицировать композиции с учетом данного описания с получением множества композиций для конкретного способа введения, не делая композиции в соответствии с данным изобретением нестабильными или не влияя на их терапевтическое действие.

В частности, модификация соединений в соответствии с данным изобретением для того, чтобы сделать их более растворимыми в воде или другом носителе, например, может быть легко проведена с применением незначительных модификаций (образование соли, эстерификация и т.д.), которые хорошо известны в данной области техники. Также в компетенции специалиста в данной области техники находится модификация способа введения и режима дозирования конкретного соединения для управления фармакокинетикой соединений в соответствии с данным изобретением для получения максимального благоприятного действия у пациентов.

В определенных стандартных лекарственных формах, предпочтительно пролекарство соединений, особенно включающее производные сложного и простого эфира, а также различные соли соединений в соответствии с данным изобретением.

Специалист в данной области техники поймет, как легко модифицировать соединения в соответствии с данным изобретением до пролекарств для того, чтобы улучшить доставку активных соединений в целевое место в организме хозяина или пациента.

Специалист также оценит преимущества благоприятных фармакокинетических параметров пролекарств, если они применимы, заключающихся в доставке соединений в соответствии с данным изобретением в целевое место в организме хозяина или пациента для максимизации предполагаемого действия соединения.

Современные способы получения таких лекарственных форм известны или очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975.

Вводимая композиция или состав, в любом случае, будет включать количество активного соединения, эффективное для облегчения симптомов у лечимого пациента.

Хотя дозировка для человека еще не оптимизирована для соединений в соответствии с данным изобретением, в общем, суточная доза составляет от около 0,05 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела.

Вводимое количество активного соединения, конечно, зависит от пациента и болезненного состояния, которое лечат, тяжести заболевания, способа и расписания введения и мнения лечащего врача.

Для целей данного изобретения, профилактическое или превентивное эффективное количество композиций в соответствии с данным изобретением (т.е. количество, которое значительно снижает риск, которому пациент либо подвержен в отношении болезненного состояния или заболевания, или того, что болезненное состояние или заболевание ухудшится) находится в том же интервале концентраций, который дан выше для терапевтически эффективных количеств, и обычно является таким же, как терапевтически эффективное количество.

В некоторых вариантах данного изобретения, одно или более соединений формулы (А) вводят в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными агентами. Фраза "в сочетании" в данном описании относится к агентам, которые одновременно вводят пациенту. Должно быть понятно, что два или более агентов считаются вводимыми "в сочетании" всякий раз, когда пациент одновременно получает оба (или более) агента.

Каждый из двух или более агентов может вводиться по различному расписанию; нет необходимости, чтобы индивидуальные дозы различных агентов вводились одновременно или в одной композиции. Скорее, пока оба (или более) агента находятся в теле пациента, считается, что они вводятся "в сочетании".

Примеры

Экспериментальная часть.

Все реагенты и растворители получают из коммерческих источников. Чувствительные к воздуху и влаге жидкие растворы переносят через шприц. Течение реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) и/или жидкостной хроматографии-масс спектрометрии (ЖХВД-МС или СВЭЖХ-МС). ТСХ анализ проводят на двуокиси кремния (Merck 60 F254) и пятна обнаруживают УФ-визуализацией при 254 нм и окрашиванием KMnO_4 или нингидрином.

Очистку хроматографией на колонке проводят с применением картриджей с силикагелем Isolute flash Si или двуокисью кремния (Merck 60) или на инструментах для очистки флэш-хроматографией (Biotage). Чистота соединений составляет более 90%.

Все спектры ядерного магнитного резонанса записывают с применением Bruker Avance AV 400 System (400,13 МГц для ^1H), оборудованной ВВИ пробой.

Аббревиатуры.

ТГФ: тетрагидрофуран;

NH_4Cl : хлорид аммония;

AcOEt : этилацетат;

Na_2SO_4 : сульфат натрия;

HCl : хлористоводородная кислоты;

ДМФ: N,N-диметилформамид;

NaNH : гидрид натрия;

H_2O : вода;

ДХМ: дихлорметан;

NaOH : гидроксид натрия;

K_2CO_3 : карбонат калия;

NaHCO_3 : гидрокарбонат натрия;

MeOH : метанол;

EDC: гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида;

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан;

ДИПЭА: N,N-диизопропил-N-этиламин;

NaCl : хлорид натрия;

K_3PO_4 : фосфат трикалия;

$\text{Pcb}(\text{dba})_3$: трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0);

Qphos: 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен;

T_3P : пропилфосфоновый ангидрид;

EtOH : этанол;

Cs_2CO_3 : карбонат цезия;

LiHMDS : бис-(триметилсилил)амид лития;

H_2SO_4 : серная кислота;

ДАЛ: диизопропиламин лития;

cHex: циклогексан;

NH_4OH : гидроксид аммония;

H_2 : водород;

Pd/C : палладий на активированном угле;

КДИ: 1,1'-карбонилдидиимидазол;

CH_3CN : ацетонитрил.

Методы анализа.

Метод с: аналитическую ЖХВД-МС проводят с применением разделительного модуля Waters 2795, оборудованного Waters Micromass ZQ (ионизация ЭР) и Waters PDA 2996, с применением колонки X-Bridge C18 3,5 мкм 2,10×50 мм. Градиент: 0,1% аммиак/вода и ацетонитрил с градиентом от 85/15 до 5/95, поток 0,8 мл/мин в течение 5/10 мин. Температура: 40°C. УФ определение при 215 и 254 нм. ИЭР+ определение в интервале 80-1000 m/z.

Метод d: аналитическую СВЭЖХ-МС проводят с применением Acquity Waters UPLC, оборудованной Waters SQD (Ионизация ЭР) и Waters Acquity PDA детектором, с применением колонки ВЕН C18 1,7 мкм, 2,1×5,00. Температура: 40°C. УФ определение при 215 и 254 нм. ИЭР+ определение в интервале 80-1000 m/z. Градиент 0,1% бикарбонат аммония/вода и ацетонитрил с градиентом от 95/5 до 15/85, поток: 0,8 мл/мин в течение 4 мин.

Метод e: Аналитическую СВЭЖХ-МС проводят с применением Acquity Waters UPLC, оборудованной Waters SQD (ионизация ЭР) и Waters Acquity PDA детектором с применением колонки ВЕН C18 1,7 мкм, 2,1×5,00. Температура: 40°C. УФ определение при 215 и 254 нм. ИЭР+ определение в интервале 80-1000 m/z. Градиент 0,04% муравьиная кислота/95% вода/5% ацетонитрил и CH_3CN с градиентом от 95/5 до 0/100, поток: 0,8 мл/мин в течение 4 мин.

Метод f: Аналитическую СВЭЖХ-МС проводят с применением Acquity Waters UPLC, оборудованной Waters SQD (ионизация ЭР) и Waters Acquity PDA детектором с применением колонки ВЕН C18 1,7 мкм, 2,1×5,00. Температура: 40°C. УФ определение при 215 и 254 нм. ИЭР+ определение в интервале 80-1000 m/z. Градиент 0,1% муравьиная кислота/вода и 0,1% муравьиная кислота/ CH_3CN с градиентом от 95/5 до 5/95, поток: 0,6 мл/мин в течение 3 мин.

Метод препаративной ВЭЖХ.

Метод а: препаративную ВЭЖХ проводят с применением системы Waters 2767 с бинарным градиентным насосом Module Waters 2525 и соединенную с Waters Micromass ZQ 25 (ЭР) или Waters 2487 DAD, с применением X-Bridge C18 5 мкм 19×150. Градиент 0,1% аммиак/вода и метанол, поток: 17 мл/мин.

Метод b: препаративную ВЭЖХ проводят с применением системы Waters 2767 с бинарным гради-

ентным насосом Module Waters 2525 и соединенную с Waters MS3100 SQ или Waters 2487 DAD, с применением X-Bridge C18 5 мкм 19×150. Градиент 0,1% муравьиная кислота/вода и 0,1% муравьиная кислота/метанол, поток: 17 мл/мин.

Общие методы синтеза.

Общая методика A1 для карбоксилирования.

К раствору N,N-диизопропиламина (2,1 экв.) в безводном ТГФ (0,4 мл*ммоль), охлажденному до -78°C, добавляют по каплям раствор н-бутиллития (2,5 М в гексане, 2 экв.) в инертной атмосфере. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и затем добавляют желаемый метилпиридин (1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и добавляют раствор диэтилкарбоната (1,2 экв.) в ТГФ (0,3 мл*ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь гасят H₂O и дважды экстрагируют AcOEt. Органический слой собирают, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика A2 для сочетания Реформатского-Негиши.

Для получения реагента Реформатского цинковую пыль (1,2 экв.) суспендируют в безводном ТГФ под N₂ и по каплям добавляют хлорид триметилсилсила 0,1 экв., и полученную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем по каплям добавляют трет-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученный реагент Реформатского добавляют к дегазированной суспензии соединения бромарила или гетероарила (1 экв.), Q-phos (0,05 экв.) и источника палладия (0,05 экв.) в безводном ТГФ.

Полученную реакционную смесь нагревают при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают добавлением насыщенного раствора NH₄Cl и AcOEt. Водный слой экстрагируют снова AcOEt, и полученные органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика B1 для алкилирования кислоты.

К раствору гетероарилуксусной кислоты (1 экв.) в безводном ТГФ, охлажденному до -78°C, добавляют раствор LiHMDS (1 М 2,2 экв.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем порциями добавляют 1-йодпропан (1,1 экв.), и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь гасят H₂O и экстрагируют AcOEt. Водный слой отделяют; раствор подкисляют до pH 3 добавлением 6N HCl и экстрагируют AcOEt три раза. Органические фазы собирают, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика B2 для алкилирования-циклизации.

Этил 2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат (1 экв.) растворяют в ДМФ (5 мл*ммоль); добавляют 18-краун-6 эфир (0,05 экв.) и NaH 60% дисперсию в минеральном масле (2,5 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин; дибромалкан (1,1 экв.) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляют NaOH 15% раствор в H₂O (1,5 мл*ммоль) и смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляют H₂O, и pH доводят до 3 добавлением HCl 6N. Водный раствор экстрагируют ДХМ; органические фазы собирают, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика B3 для алкилирования.

Раствор кислоты (1 экв.) в сухом ТГФ (1,4 мл*ммоль) добавляют по каплям к раствору н-бутиллития 1,6 М в н-гексане (2,2 экв.) в ТГФ (0,3 мл*ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в инертной атмосфере в течение 2 ч; затем раствор галоалкана (1,1 экв.) в ТГФ (0,6 мл*ммоль) добавляют по каплям. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Осторожно добавляют H₂O, и смесь разбавляют AcOEt. Водную фазу собирают, подкисляют до pH 1 добавлением 6N HCl и экстрагируют AcOEt; органический слой собирают, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают в вакууме.

Общая методика B4 для добавления фтора.

Раствор LiHMDS 1М в ТГФ (1,1 экв.) разбавляют ТГФ (4,0 мл*ммоль) и охлаждают до -78°C; добавляют по каплям раствор этилового эфира (1,0 экв.) в том же растворителе (2,0 мл*ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем охлаждают до -78°C снова. Раствор в ТГФ (4,0 мл*ммоль) сульфонида N-фторбензола (1,3 экв.) добавляют по каплям; затем смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 12 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагируют AcOEt и промывают H₂O. Органический слой собирают, и the растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика B5 для алкилирования кислоты и сложного эфира.

Этиловый эфир гетероарилуксусной кислоты (1 экв.) растворяют в ДМФ (2 мл*ммоль), добавляют карбонат цезия (1,2 экв.) и йодалкан (1,1 экв.), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют H₂O и неочищенную смесь экстрагируют три раза AcOEt. Органические фазы объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хромато-

графией на силикагеле.

Общая методика C1 для алкилирования фенола.

К суспензии желаемого фенола (1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в ДМФ, добавляют желаемый алкилбромид (4 экв.), и смесь нагревают при 70°C в течение 18 ч. Добавляют H_2O и смесь экстрагируют $AcOEt$. Органическую фазу собирают и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика D1 для гидролиза кислоты.

Раствор желаемого сложного эфира в концентрированной HCl (0,37 моль/мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Общая методика D2 для гидролиза кислоты.

К раствору трет-бутилового эфира (1 экв.) в ДХМ (10 мл*ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл*ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение трех дней. Смесь концентрируют при пониженном давлении, затем разбавляют ДХМ и экстрагируют насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой отделяют, подкисляют до pH 3 добавлением HCl 1N и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Общая методика D3 для щелочного гидролиза.

К раствору сложного эфира (1 экв.) в $MeOH$ (7,5 мл*ммоль) добавляют раствор 2N $NaOH$ (7,5 мл*ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток суспендируют в H_2O и смесь подкисляют 1N HCl до pH 3. Водную фазу экстрагируют ДХМ, и органический слой собирают и сушат над Na_2SO_4 . Указанное в заголовке соединение получают без дальнейшей очистки.

Общая методика E1 для сочетания амида с тионилхлоридом.

К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (4,3 мл*ммоль) добавляют тионилхлорид (1,2 экв.) и каталитическое количество ДМФ, и смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют желаемый амин (1,2 экв.) и ДИПЭА (3 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, органический слой собирают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика E2 для сочетания амида с ЭДК и гидратом 1-гидроксибензотриазола.

К раствору кислоты (1 экв.) в ДМФ (3 мл*ммоль) добавляют амин (1,1 экв.), гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,36 экв.) и ЭДК (1,5 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$, и смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика E3 для сочетания амида с трифенилфосфином N-бромсукцинимидом.

К раствору трифенилфосфина (1,6 экв.) в ДХМ (1 мл*ммоль карбоновой кислоты), охлажденному при 0°C, добавляют N-бромсукцинимид (1,6 экв.) и смесь выстаивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют желаемую карбоновую кислоту (1 экв.) и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 45 мин. Добавляют амин (2,5 экв.) и смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь промывают 1N раствором HCl и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу собирают, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика E4 для сочетания амида с ТЗР.

К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) и амина (1 экв.) в $AcOEt$ добавляют ДИПЭА (2 экв.) и раствор охлаждают до 0°C. Добавляют ТЗР 50% раствор в $AcOEt$ (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$, органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика F1 для сочетания амида со сложным эфиром.

К раствору кислоты (1 экв., 0,12 г, 0,47 ммоль) в ДМФ (3 мл*ммоль) добавляют амин (1,1 экв.), гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,36 экв.) и ЭДК (1,5 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика I для алкоголиза нитрила.

К раствору $EtOH$ (2 мл*ммоль нитрила) по каплям добавляют концентрированную H_2SO_4 (0,76 мл*ммоль нитрила) и желаемый нитрил (1 экв.) добавляют порциями. Раствор перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Смесь добавляют по каплям к раствору $NaHCO_3$ (3,00 г*ммоль нитрила) в H_2O (7,5 мл*ммоль нитрила) и дважды экстрагируют ДХМ. Органический слой собирают, сушат и выпаривают, с получением желаемого соединения.

Общая методика С1 для алкилирования фенола.

К суспензии желаемого фенола (1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в ДМФ добавляют желаемый алкилбромид (4 экв.) и смесь нагревают при 70°C в течение 18 ч. Добавляют H_2O и смесь экстрагируют $AcOEt$. Органическую фазу собирают и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Общая методика J1 для алкилирования.

К раствору N-гетероцикла (1 экв.) в ДМФ (2 мл*ммоль) добавляют NaN (60% в минеральном масле, 1,2 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют этиловый эфир 2-бромалкановой кислоты (1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют насыщенный раствор $NaCl$ и смесь экстрагируют ДХМ. Органическую фазу собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

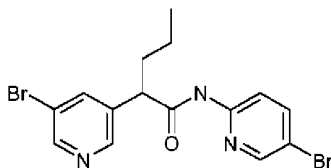
Общая методика J2 для алкилирования.

Суспензию N-гетероцикла (1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в ацетоне (4 мл*ммоль) нагревают при 55°C в течение 10 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют этиловый эфир 2-бромалкановой кислоты (1,1 экв.), и смесь нагревают при 55°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт суспендируют в ДХМ и промывают H_2O . Органическую фазу собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении.

Общая методика О для сочетания Сузуки.

Сложный эфир/кислоту (1 экв.) растворяют в дегазированном диоксане (4 мл*ммоль), добавляют бороновую кислоту или сложный эфир (1 экв.), K_3PO_4 (1,7 экв.), фосфин (0,02 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,01 экв.), затем добавляют дегазированную H_2O (0,5 мл*ммоль) и реакционную смесь нагревают при 100°C в напорной трубке в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор $AcOEt$ и $NaCl$. Органическую фазу собирают и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле.

Пример 1: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты



2-(5-Бромпиридин-3-ил)пентановая кислота.

К раствору (5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты (2,00 г, 9,2 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) охлаждают до -78°C добавляют раствор $LiHMDS$ (1 М, 20 ммоль) в ТГФ. Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем 1-йодпропан (1,70 г, 10,2 ммоль) добавляют порциями и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь гасят H_2O и экстрагируют $AcOEt$. Водный слой отделяют; раствор подкисляют до pH 3 добавлением HCl 6N и экстрагируют $AcOEt$ три раза. Органические фазы собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле ($cHex/AcOEt$ 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 50%).

$C_{10}H_{12}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [258,12]; (найдено) $[M+H]^+=269$.

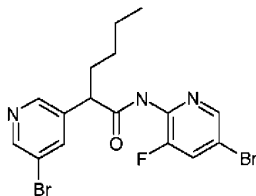
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

К раствору 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты (0,12 г, 0,47 ммоль) в ДХЭ (2 мл) добавляют тионилхлорид (0,08 г, 0,56 ммоль) и каталитическое количество ДМФ и смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 5-бромпиридин-2-иламин (0,10 г, 0,59 ммоль) и ДИПЭА (0,18 г, 1,395 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, органический слой собирают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле ($cHex/AcOEt$ 1/1), с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г, 25%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,62 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,81 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 3,47 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 1H), 1,44-1,24 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$C_{15}H_{15}Br_2N_3O$, рассчитано [413,11], найдено $[M+H]^+$ 414, ВУ=1,74 (метод f).

Пример 2: (5-бром-3-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты



2-(5-Бромпиридин-3-ил)гексановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике для алкилирования В1, начиная с (5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты и 1-йодбутана (1,82 г, 51%).

$C_{11}H_{14}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [272]; (найдено) $[M+H]^+=274$.

5-Бром-3-фторпиридин-2-иламин.

К раствору 3-фторпиридин-2-иламина (0,30 г, 2,68 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в инертной атмосфере добавляют N-бромсукцинимид (0,48 г, 2,68 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сНех/АсОEt 66/34) с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 89%).

$C_5H_4BrFN_2$ Масса (рассчитано) [191]; (найдено) $[M+H]^+=193$.

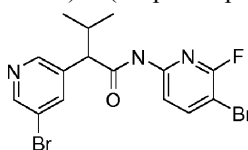
(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике Е1 для сочетания амида, начиная с 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты и 5-бром-3-фторпиридин-2-иламина, (0,10 г, 34%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 3,90 (шс, 1H), 2,28-2,14 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,46-1,18 (м, 4H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H).

$C_{16}H_{16}Br_2FN_3O$, рассчитано [445,12], найдено $[M+H]^+$, 2Br шаблон 446, ВУ=1,64 (метод f).

Пример 3: N-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)-2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-метилбутирамид



2-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-метилмасляная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике В1 для алкилирования кислоты (1,80 г, 61%).

Масса (рассчитано $C_{10}H_{12}BrNO_2$ [258]; найдено $[M+1]=258-260$ бромовый шаблон.

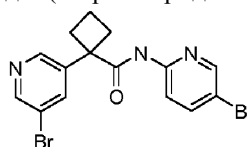
N-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)-2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-метил бутирамид.

Амидное сочетание проводят с применением тионилхлорида по методике Е4. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя (сНех/АсОEt 0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (0,09 г, 36%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,62 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,93 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (шс, 1H), 2,98 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,52-2,38 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,79 (д, J=6,6 Гц, 3H).

$C_{15}H_{14}N_3OFBr_2$, рассчитано [431,10], найдено $[M+H]^+$, 432, ВУ=1,79 (метод f).

Пример 4: (5-бромпиридин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты



1-(5-Бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновая кислота.

Этил 2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат (1,0 г, 4,09 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДМФ (20 мл); добавляют 18-краун-6 эфир (0,054 г, 0,205 ммоль, 0,05 экв.) и NaH 60% дисперсию в минеральном масле (0,41 г, 10,2 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин; по каплям добавляют 1,3-дибромпропан (0,46 мл, 4,50 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляют NaOH 15% раствор в H_2O (10 мл) и смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляют H_2O и pH доводят до pH 3 добавлением HCl 6N. Водный раствор экстрагируют ДХМ (2×20 мл), органические фазы собирают, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сНех/АсОEt 5-60%) с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 37% за две стадии).

$C_{10}H_{10}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [256]; найдено $[M+1]=256-258$ бромовый шаблон.

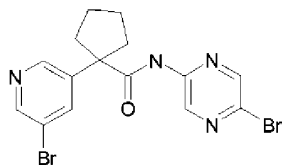
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты.

Амидное сочетание 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина проводят с применением общей методики Е2 с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, 11%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,66-8,56 (м, 2H), 8,29-8,24 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,88-7,76 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 3,01-2,89 (м, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,24-1,93 (м, 2H).

$C_{15}H_{13}N_3OBr_2$, рассчитано [411,09], найдено $[M+H]^+$, 2Br шаблон 412, ВУ=1,61 (метод f).

Пример 5: (5-бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопентанкарбоновой кислоты



1-(5-Бромпиридин-3-ил)циклопентанкарбоновая кислота.

Начиная с этилового эфира 1-(5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты, указанное в заголовке соединение синтезируют с применением общей методики В2 для циклизации, с последующим основным гидролизом (D3) (0,66 г, 59% за две стадии).

Масса (рассчитано) $C_{11}H_{12}BrNO_2$ [270]; найдено $[M-1]=270-272$ бромовый шаблон.

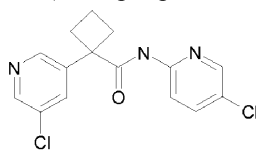
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклопентанкарбоновой кислоты.

Амидное сочетание проводят с тионилхлоридом по методике Е1 с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 9%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,31 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J=10,7, 2,1$ Гц, 2H), 8,28 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 2,71-2,55 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 2H), 1,99-1,73 (м, 4H).

$C_{15}H_{14}N_4OBr_2$, рассчитано [426,11], найдено $[M+H^+]$, 2Br шаблон, 427, ВУ=1,61 (метод f).

Пример 6: (5-хлорпиридин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир (5-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют из 3-бром-5-хлорпиридина с применением общей методики А2 для алкилирования (8,20 г, 77%).

$C_{11}H_{14}ClNO_2$ масса (рассчитано) [227]; найдено $[M+1]=228-230$ хлорный шаблон.

трет-Бутиловый эфир 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике В2 для циклизации, начиная с трет-бутилового эфира (5-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты и 1,3-дийодпропана (0,47 г, 37%).

$C_{14}H_{18}ClNO_2$ масса (рассчитано) [267]; найдено $[M+1]=268-270$ хлорный шаблон.

1-(5-Хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновая кислота.

Кислоту получают из трет-бутилового эфира 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты с применением общей методики D2 для гидролиза кислоты (0,33 г, колич.).

$C_{10}H_{10}ClNO_2$ масса (рассчитано) [211]; найдено $[M+1]=268-270$ хлорный шаблон.

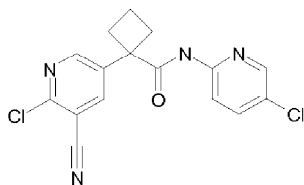
(5-Хлорпиридин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты.

Начиная с 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина проводят амидное сочетание с тионилхлоридом по методике Е1 с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г, 4%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ 8,56 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,25-2,09 (м, 1H), 2,09-1,94 (м, 1H).

$C_{15}H_{11}N_3OCl_2$, рассчитано [322,19], найдено $[M+H^+]$, 322, ВУ=1,53 (метод f).

Пример 7j: (5-хлорпиридин-2-ил)амид 1-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир (6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-2-хлорникотинитрила с применением общей методики А2 для алкилирования (1,60 г, 35%).

Масса (рассчитано) $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ [252]; найдено $[M+1]=253$.

1-(6-Хлор-5-цианопиридин-3-ил)циклобутанкарбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике В2 для циклизации с последующим гидролизом кислоты с применением общей методики D2 (0,18 г, 30%).

Масса (рассчитано) $C_{11}H_9ClN_2O_2$ [236]; найдено $[M+1]=237$.

(5-Хлорпиридин-2-ил)амид 1-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты.

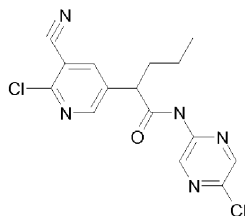
Амидное сочетание проводят по методике Е1, начиная с 1-(6-хлор-5-цианопиридин-3-

ил)циклобутанкарбоновой кислоты и кислоты (5-хлорпиридин-2-ил)амин с получением указанного в заголовке соединения (0,066 г, 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,64 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 8,24-8,07 (м, 2H), 8,03 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 3,17-2,71 (м, 2H), 2,64-2,29 (м, 2H), 2,36-1,92 (м, 2H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OCl}_2$, рассчитано [347,20], найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 347, ВУ=1,59 (метод f).

Пример 8j: (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты



трет-Бутиловый эфир (6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике А2, начиная с 5-бром-2-хлорникотинитрила. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/AcOEt градиент) с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 75% в).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

трет-Бутиловый эфир 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Алкилирование проводят по общей методике В1, начиная с трет-бутилового эфира (6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)уксусной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 60% в).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ масса (рассчитано) [294]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=295$.

2-(6-Хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике D2, начиная с трет-бутилового эфира 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты; (0,12 г, 98% в).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ Масса (рассчитано) [238]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=239$.

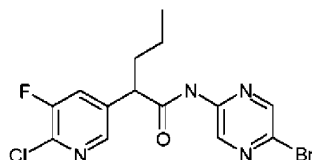
(5-Хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанный в заголовке продукт синтезируют по общей методике E2, начиная с 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты и 5-хлорпиразин-2-иламина, (0,10 г, 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,30 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 3,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,46-1,19 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OCl}_2$, рассчитано [350,20], найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2С1 шаблон 350-352, ВУ=1,60 (метод f).

Пример 9: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты



трет-Бутиловый эфир (6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике А2, начиная с 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/AcOEt градиент) с получением трет-бутилового эфира (6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты (0,36 г, 30%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$ масса (рассчитано) [245]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=246$.

трет-бутиловый эфир 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике В1, начиная с трет-бутилового эфира (6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/AcOEt градиент) с получением трет-бутилового эфира 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты (0,17 г, 56%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_2$ масса (рассчитано) [287]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

2-(6-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике D2, начиная с трет-бутилового эфира 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты (0,16 г, колич.). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_2$ масса (рассчитано) [231]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=232$.

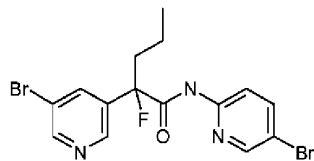
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике E1, начиная с 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиразин-2-иламина (0,03 г, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=9,4, 1,9$ Гц, 1H), 3,90 (дд, $J=8,3, 7,0$ Гц, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,47-1,19 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

$C_{14}H_{13}N_4OFCIBr$, рассчитано [387,63], найдено $[M+H]^+$, C1-Br шаблон 389, ВУ=1,77 (метод f).

Пример 10: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты



2-(5-Бромпиридин-3-ил)пентановая кислота.

К раствору (5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты (2,0 г, 9,3 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ, охлажденному до -78°C , добавляют раствор LiHMDS (20,4 мл, 20,4 ммоль, 2,2 экв.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем 1-йодпропан (1,0 мл, 10,2 ммоль, 1,1 экв.) добавляют порциями и реакцию смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь гасят H_2O и экстрагируют AcOEt. Водный слой отделяют; раствор подкисляют до pH 3 добавлением 6N HCl и экстрагируют AcOEt. Органические фазы собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex:AcOEt от 92:8 до 34:66) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 50%).

$C_{10}H_{12}BrNO_2$ масса (рассчитано) [258]; (найдено) $[M+H]^+=259$ m/z.

Эфир 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

К раствору 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты (1,50 г, 5,8 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляют H_2SO_4 (0,5 мл, 2,6 экв., 15,2 ммоль) и смесь перемешивают при 85°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры. Смесь концентрируют при пониженном давлении, растворяют в ДХМ и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой собирают и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением желаемого продукта, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки (1,5 г, 88%).

$C_{12}H_{16}BrNO_2$ масса (рассчитано) [286]; (найдено) $[M+H]^+=287$ m/z.

Этиловый эфир 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты.

Раствор LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,58 мл, 1,1 экв.) разбавляют ТГФ (2,0 мл) и охлаждают до -78°C ; раствор этилового эфира 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты (0,15 г, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в том же растворителе (1,0 мл) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем снова охлаждают до -78°C . Раствор в ТГФ (2,0 мл) сульфонида N-фторбензола (0,22 г, 0,68 ммоль, 1,3 экв.) добавляют по каплям; смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 12 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl , экстрагируют AcOEt и промывают H_2O . Органический слой собирают, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex:AcOEt от 100:0 до 80:20) с получением желаемого продукта в виде оранжевого масла (0,10 г, 63%).

$C_{12}H_{15}BrFNO_2$ масса (рассчитано) [304]; (найдено) $[M+H]^+=305$ m/z.

2-(5-Бромпиридин-3-ил)-2-фторпентанкарбоновая кислота.

К раствору этилового эфира 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты (0,48 г, 1,6 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляют раствор 2N NaOH (3 мл, 6 ммоль, 4 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток суспендируют в H_2O и смесь подкисляют 1N HCl до pH 3. Водную фазу экстрагируют ДХМ, и органический слой собирают и сушат над Na_2SO_4 . Указанное в заголовке соединение выделяют без дальнейшей очистки (0,41 г, 95%).

$C_{10}H_{11}BrFNO_2$ Масса (рассчитано) [276]; (найдено) $[M+H]^+=277$ m/z.

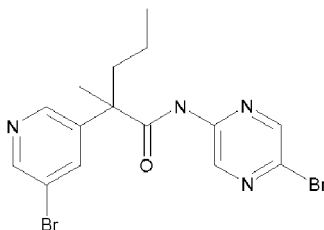
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты.

К раствору 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентанкарбоновой кислоты (0,12 г, 0,44 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 5-бром-2-аминопиридин (0,08 г, 0,48 ммоль, 1,1 экв.), гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,02 г, 0,13 ммоль, 0,3 экв.) и ЭДК (0,10 г, 0,52 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex:AcOEt от 100:0 до 77:23) с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 38%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,76-8,68 (м, 2H), 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 2,42-2,21 (м, 1H), 2,18-1,99 (м, 1H), 1,47-1,31 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H).

$C_{15}H_{14}Br_2FN_3O$, рассчитано [431,10], найдено $[M+H]^+$, 432, ВУ=2,35 (метод e).

Пример 11: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпентановой кислоты



2-(5-Бромпиридин-3-ил)пропионовая кислота.

(5-Бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту алкилируют с йодметаном с применением общей методики В1 для алкилирования кислоты с получением указанного в заголовке продукта (0,6 г, 61%).

$C_8H_8BrNO_2$ Масса (рассчитано) [230]; найдено $[M+1]=230-232$ бромный шаблон.

2-(5-Бромпиридин-3-ил)-2-метилпентановая кислота.

2-(5-Бромпиридин-3-ил)пропионовую кислоту алкилируют с применением общей методики В1 для алкилирования, нагревают при $50^\circ C$ с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, 28%).

$C_{11}H_{14}BrNO_2$ масса (рассчитано) [272]; найдено $[M+1]=272-274$ бромный шаблон.

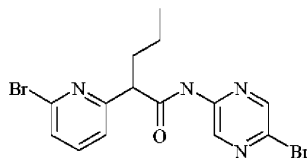
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпентановой кислоты.

Амидное сочетание проводят с тионилхлоридом по методике Е1, начиная с 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпентановой кислоты и (5-бромпиразин-2-ил)амина с получением указанного в заголовке соединения после препаративной ВЭЖХ в щелочных условиях (0,02 г, 10%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,45 (с, 1H), 9,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,61-8,53 (м, 2H), 8,44 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,91 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,20-1,02 (м, 2H), 0,85 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

$C_{15}H_{16}N_4OBr_2$, рассчитано [428,1], найдено $[M+H]^+$, 2Br шаблон 429, ВУ=1,66 (метод f).

Пример 12: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир (6-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты.

К раствору N,N-диизопропиламина (1,85 г, 18,31 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл), охлажденному до $-78^\circ C$, добавляют раствор н-бутиллития (2,5 М в гексане, 17,44 ммоль) по каплям в инертной атмосфере. Смесь перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 1 ч и затем добавляют 2-бром-6-метилпиридин (1,5 г, 8,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 1 ч и добавляют раствор диэтилкарбоната (1,23 г, 10,46 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь гасят H_2O и дважды экстрагируют $AcOEt$. Органический слой собирают, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/ $AcOEt$ 70/30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,16 г, 55%).

$C_9H_{10}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [244]; (найдено) $[M+H]^+=246$.

Этиловый эфир 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике В1, начиная с этилового эфира (6-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты (0,85 г, 63%).

$C_{12}H_{16}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [286]; (найдено) $[M+H]^+=288$.

2-(6-Бромпиридин-2-ил)пентановая кислота.

К раствору этилового эфира 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты (0,40 г, 1,4 ммоль) в $MeOH$ (3 мл) добавляют раствор 2N $NaOH$ (3 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, неочищенный продукт суспендируют в H_2O и смесь подкисляют 1N HCl до pH 3. Водную фазу экстрагируют ДХМ, и органический слой собирают и сушат над Na_2SO_4 . Указанное в заголовке соединение получают с количественным выходом без дальнейшей очистки.

$C_{10}H_{12}BrNO_2$ Масса (рассчитано) [258]; (найдено) $[M+H]^+=260$.

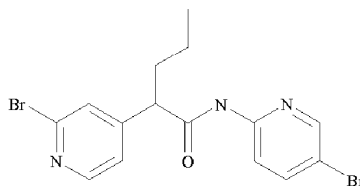
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты.

К раствору 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты (0,12 г, 0,47 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 5-бромпиразин-2-иламин (0,09 г, 0,51 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,02 г, 0,17 ммоль) и ЭДК (0,13 г, 0,70 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/ $AcOEt$ 75/25) с получением указанного в заголовке соединения (0,02 г, 8%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,59 (с, 1H), 9,29 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,75 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,21-2,16 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,45-1,21 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, рассчитано [414,09], найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415, ВУ=1,71 (метод f).

Пример 13: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты



трет-Бутиловый эфир (2-бромпиридин-4-ил)уксусной кислоты.

К раствору диизопропиламина (2,1 г, 20,93 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) под азотом, охлажденному при -78°C , по каплям добавляют раствор n -бутиллития в гексане (2,5 М, 19,18 ммоль). Смесь нагревают до -30°C и перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь снова охлаждают до -78°C и добавляют раствор 2-бром-4-метилпиридина (3,0 г, 17,44 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционная смесь становится темно-оранжевой и ее перемешивают при -30°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до -78°C и добавляют раствор ди-трет-бутилдикarbonата (0,18 г, 19,18 ммоль) в ТГФ (10 мл). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь гасят H_2O и экстрагируют AcOEt дважды. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором NaCl , сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле (сHex/ AcOEt 80/20) с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 13%). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ масса (рассчитано) [272]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=274$.

трет-Бутиловый эфир 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике для алкилирования В1, начиная с трет-бутилового эфира (2-бромпиридин-4-ил)уксусной кислоты (0,83 г, 3,05 ммоль), (0,68 г, 71%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ Масса (рассчитано) [314]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=316$.

2-(2-Бромпиридин-4-ил)пентановая кислота.

К раствору трет-бутилового эфира 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты (0,68 г, 2,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение трех дней. Смесь концентрируют при пониженном давлении, затем разбавляют ДХМ и экстрагируют насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой отделяют, подкисляют до pH 3 добавлением HCl 1N и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, 72%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Масса (рассчитано) [258]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=260$.

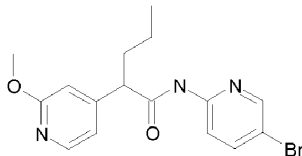
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике E2 для сочетания с ЭДК, начиная с 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина (0,05 г, 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,34 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,34 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, рассчитано [413,11], найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414, ВУ=1,75 (метод f).

Пример 14: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(метоксипиридин-4-ил)уксусной кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике A1, начиная с 2-метокси-4-метилпиридина. (4,63 г, 73%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ Масса (рассчитано) [195]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=196$.

Этиловый эфир 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике B1, начиная с этилового эфира (2-метоксипиридин-4-ил)уксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение получают в (0,75 г, 75%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Масса (рассчитано) [237]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=238$.

(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты.

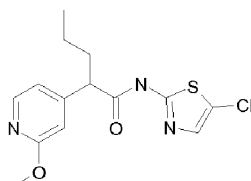
К этиловому эфиру 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты (0,150 г, 0,6 ммоль, 1 экв.) добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (0,03 г, 0,2 ммоль, 0,3 экв.) и 2-амино-5-бромпиридин (0,44 г,

2,5 ммоль, 4 экв.) в сосуде, который герметично закрывают септой и помещают в микроволновую печь. Облучение микроволнами (максимально излучаемая энергия 230 Вт) применяют для повышения температуры до 130°C. Реакционную смесь затем выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. Затем остаток разбавляют ДХМ и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (cHex/AcOEt градиент) с получением указанного в заголовке соединения (0,03 г, 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,29-8,23 (м, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,43 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,22-2,07 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,41-1,21 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$, 1,5 Гц, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$, рассчитано [364,24], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, Br шаблон 364-366, ВУ=1,65 (метод f).

Пример 15: (5-хлортиазол-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты



2-(2-Метоксипиридин-4-ил)пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике D3, начиная с этилового эфира 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты. (1,50 г, 79%).

Масса (рассчитано) $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ [209]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=210$.

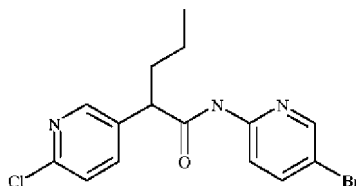
Синтез (5-хлортиазол-2-ил)амида 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике E1, начиная с 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты и 5-хлортиазол-2-иламина (0,04 г, в 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 10,11 (шп, 1H), 8,14 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,86 (дд, $J=5,4$, 1,4 Гц, 1H), 6,72 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,56 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,29-2,04 (м, 1H), 1,95-1,66 (м, 1H), 1,43-1,19 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$, рассчитано [325,81], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, 326, ВУ=2,01 (метод e).

Пример 16: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир (6-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты.

К раствору EtOH (27 мл) по каплям добавляют концентрированную H_2SO_4 (10 мл) и порциями добавляют 2-хлорпиридин-5-ацетонитрил (2,00 г, 13,1 ммоль). Раствор перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Смесь добавляют по каплям к раствору NaHCO_3 (30,00 г) в H_2O (100 мл) и дважды экстрагируют ДХМ. Органический слой собирают, сушат и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (2,60 г, колич.).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ Масса (рассчитано) [199]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=200$.

Этиловый эфир 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике B1 для алкилирования, начиная с этилового эфира (6-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты (0,72 г, 45%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ Масса (рассчитано) [241]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=242$.

2-(6-Хлорпиридин-3-ил)пентановая кислота.

Этиловый эфир 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты (0,72 г, 2,96 ммоль) растворяют в концентрированной HCl (8 мл) и раствор перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (1,00 г, колич.).

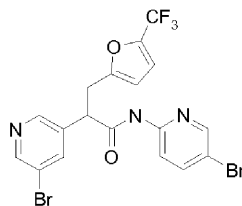
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ Масса (рассчитано) [213]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=214$.

(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике E1 для амидного сочетания, начиная с 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина, (0,12 г, 65%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}$ Масса (рассчитано) [368]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=370$.

Пример 17: 2-(5-Бромпиридин-3-ил)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил)пропионамид



Этиловый эфир 2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил)пропионовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают, начиная с этилового эфира (5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты и 2-бромметил-5-метилфурана по общей методике В1 для алкилирования (0,33 г, 72%).

$C_{15}H_{13}BrF_3NO_3$ Масса (рассчитано) [392]; найдено $[M+1]$ 392-394 бромный шаблон.

2-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил)пропионовая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают с применением общей методики D3 для гидролиза сложного эфира, начиная с этилового эфира 2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил)пропионовой кислоты (0,30 г, колич.).

$C_{13}H_9BrF_3NO_3$ Масса (рассчитано) [364]; найдено $[M+1]$ 364-366 бромный шаблон.

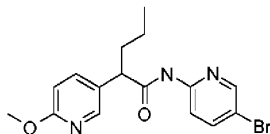
2-(5-Бромпиридин-3-ил)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил)пропионамид.

Кислоту (0,06 г, 0,165 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-2-аминопиридин (0,029 г, 0,165 ммоль, 1 экв.) растворяют в AcOEt (2 мл), добавляют ДИПЭА (0,057 мл, 0,33 ммоль, 2 экв.) и раствор охлаждают до 0°C. Добавляют ТЗР 50% раствор в AcOEt (0,127 мл, 0,33 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ (2 мл); органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/0-35% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 78%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,97 (шс, 1H), 7,92 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=3,3$, 1H), 6,09 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,95 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,17 (м, 1H).

$C_{18}H_{12}N_3O_2F_3Br_2$, рассчитано [519,11], найдено $[M+H]^+$, 520, ВУ=1,81 (метод f).

Пример 18: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир циано(6-метоксипиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Этилцианоацетат (0,938 мл, 8,8 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-2-метоксипиридин (1,3 мл, 10 ммоль, 1,2 экв.) добавляют к суспензии трет-бутоксид калия (2,4 г, 21,4 ммоль, 2,5 экв.) в сухом 1,4-диоксане (25 мл) в атмосфере N_2 . Раствор ацетата палладия (0,039 г, 0,17 ммоль, 0,02 экв.) и Qphos (0,198 г, 0,39 ммоль, 0,04 экв.) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры; добавляют 1N раствор уксусной кислоты (15 мл) и AcOEt (20 мл), органический слой собирают, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с (сHex -10% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г, 60%).

$C_{11}H_{12}N_2O_3$ масса (рассчитано) [220]; (найдено) $[M+H]^+=221$.

Этиловый эфир 2-циано-2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Этиловый эфир циано-(6-метоксипиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,13 г, 5,1 ммоль, 1 экв.) растворяют в диметилформамиде (10 мл), добавляют карбонат цезия (2 г, 6,12 ммоль, 1,2 экв.) и 1-йодпропан (0,55 мл, 5,6 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, добавляют H_2O (500 мл) и неочищенный продукт экстрагируют три раза AcOEt (3×100 мл). Органические фазы объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex-10% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 74%).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ Масса (рассчитано) [262]; (найдено) $[M+H]^+=263$.

2-(6-Метоксипиридин-3-ил)пентановая кислота.

Этиловый эфир 2-циано-2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановой кислоты (1 г, 3,8 ммоль, 1 экв.) растворяют в метаноле (7,5 мл), добавляют 2N раствор NaOH (7,5 мл, 15 ммоль, 4 экв.) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляют до pH 5 добавлением HCl 1N и экстрагируют AcOEt (3×20 мл). Органические слои собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex-33% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 82%).

$C_{11}H_{15}NO_3$ Масса (рассчитано) [209]; (найдено) $[M+H]^+=210$.

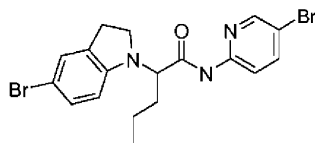
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановая кислота.

Амидное сочетание проводят с применением общей методики Е1 с получением указанного в заголовке соединения (0,01 г, 5%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,42 (с, 1H), 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,22-8,11 (м, 2H), 7,79 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,7$, 2,6 Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,92-1,65 (м, 1H), 1,49-1,15 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2$, рассчитано [364,24], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, Br шаблон 364-366, ВУ=1,67 (метод f).

Пример 19: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бром-2,3-дигидроиндол-1-ил)пентановой кислоты



(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-бромпентановой кислоты.

2-Бромпентановую кислоту (2,17 мл, 16,57 ммоль, 1 экв.) растворяют в дихлорэтано (15 мл), раствор охлаждают до 0°C , добавляют оксалилхлорид (2,90 мл, 33,15 ммоль, 2 экв.), затем 1 каплю ДМФ и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Раствор выпаривают досуха. Ацилхлорид растворяют в дихлорэтано (15 мл) и медленно добавляют к раствору 5-бром-2-аминопиридина (3,1 г, 18,23 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (5,78 мл, 33,15 ммоль, 2 экв.) в дихлорэтано в течение 10 минут; реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 , органическую фазу собирают, промывают насыщенным раствором NaCl , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex-5% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 65%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ Масса (рассчитано) [336]; найдено $[\text{M}+1]=336-338$ бромный шаблон.

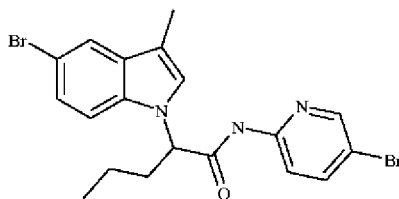
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бром-2,3-лигидроиндол-1-ил)пентановой кислоты.

(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-бромпентановой кислоты (0,13 г, 0,39 ммоль, 1 экв.) растворяют в CH_3CN (2 мл), добавляют ДИПЭА (0,081 мл, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) и 5-броминдолин (0,087 мл, 0,46 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч. Ацетонитрил выпаривают, неочищенный остаток разделяют в AcOEt (2 мл) и H_2O (2 мл), органическую фазу собирают, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 12%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,97 (с, 1H), 8,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,33 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=7,5$, 6,4 Гц, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H), 3,16-2,97 (м, 2H), 2,23-2,00 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,55-1,29 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBr}_2$, рассчитано [453,17], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, 2Br шаблон 454, ВУ=2,12 (метод f).

Пример 20: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бром-3-метилиндол-1-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(5-бром-3-метилиндол-1-ил)пентановой кислоты.

К раствору 5-бром-3-метил-1H-индола (0,50 г, 2,38 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют NaNH (60% в минеральном масле, 0,11 г, 2,85 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют этиловый эфир 2-бромпентановой кислоты (0,45 мл, 2,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют насыщенный раствор NaCl и смесь экстрагируют ДХМ. Органическую фазу собирают, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/ AcOEt 80/20) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 46%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ Масса (рассчитано) [338]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}]^+=340$.

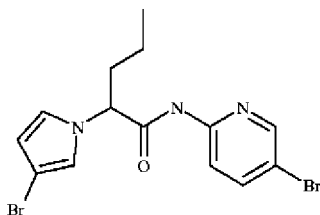
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(5-бром-3-метилиндол-1-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике F1 для амидного сочетания, начиная с этилового эфира 2-(5-бром-3-метилиндол-1-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина (0,08 г, 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,32 (дд, $J=8,7$, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,90 (дд, $J=10,7$, 4,7 Гц, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,23-2,07 (м, 1H), 1,33-1,12 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, рассчитано [465,18], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, 2Br шаблон 466, ВУ=5,38 (метод с).

Пример 21: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(3-бромпиррол-1-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(3-Бромпиррол-1-ил)пентановой кислоты.

К раствору 3-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пиррола (1,10 г, 3,64 ммоль) в ТГФ (11 мл) добавляют раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1 М, 3,82 мл, 3,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляют 5 мл диэтилового эфира и смесь промывают 10 мл H₂O. Органическую фазу собирают, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением 3-бром-1Н-пиррола, который применяют без дальнейшей очистки. К суспензии NaNH (60% в минеральном масле, 0,10 г, 4,11 мл) в ТГФ (9 мл) в атмосфере азота добавляют раствор 3-бром-1Н-пиррола (0,50 г, 3,46 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют раствор этилового эфира 2-бромпентановой кислоты (0,86 г, 4,11 ммоль) в ДМФ (9 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Затем добавляют H₂O (10 мл) и смесь экстрагируют AcOEt (10 мл), органическую фазу собирают, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/AcOEt 95/5) с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 60%).

C₁₁H₁₆BrNO₂ Масса (рассчитано) [274]; (найдено) [M+H]⁺=276.

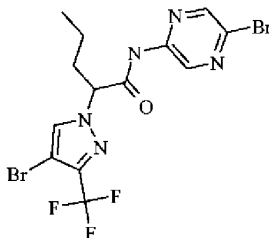
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(3-бромпиррол-1-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике F1 для амидного сочетания, начиная с этилового эфира 2-(3-бромпиррол-1-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиридин-2-иламина (0,06 г, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,45 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 6,97 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=2,7, 2,0 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,9, 6,5 Гц, 1H), 2,06-1,85 (м, 2H), 1,22-1,08 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H).

C₁₄H₁₅Br₂N₃O, рассчитано [401,10], найдено [M+H]⁺, 2Br шаблон, 402, ВУ=1,87 (метод f).

Пример 22: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты.

Суспензию 4-бром-3-трифторметил-1Н-пиразола (0,74 г, 3,44 ммоль) и K₂CO₃ (0,95 г, 6,88 ммоль) в ацетоне (16 мл) нагревают при 55°C в течение 10 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют этиловый эфир 2-бромпентановой кислоты (0,79 г, 3,78 ммоль) и смесь нагревают при 55°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток суспендируют в ДХМ и промывают H₂O. Органическую фазу собирают, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, колич.).

C₁₁H₁₄BrF₃N₂O₂ Масса (рассчитано) [343]; (найдено) [M+H]⁺=345.

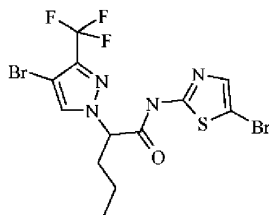
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике F1 для амидного сочетания, начиная с этилового эфира 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты и 5-бромпиразин-2-иламина (0,02 г, 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ 9,26 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 2,25 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 1,43-1,23 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H).

C₁₃H₁₂Br₂F₃N₅O, рассчитано [471,07], найдено [M+H]⁺, 2Br шаблон, 472. ВУ=1,81 (метод f).

Пример 23: (5-бромтиазол-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты



2-(4-Бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике D3 для гидролиза сложного эфира, начиная с этилового эфира 2-[4-(4-метоксифенил)-3-трифторметилпиразол-1-ил]пентановой кислоты (0,50 г, колич.).

$C_9H_{10}BrF_3N_2O_2$ Масса (рассчитано) [316]; (найдено) $[M+H]^+=318$.

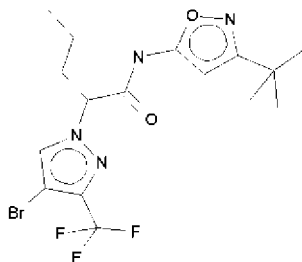
(5-Бромтиазол-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты.

К раствору трифенилфосфина (0,20 г, 0,76 ммоль) в ДХМ (2 мл), охлажденному до $0^\circ C$, добавляют N-бромсукцинимид (0,14 г; 0,76 ммоль) и смесь выдерживают при $0^\circ C$ в течение 30 мин. Добавляют 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановую кислоту (0,15 г, 0,48 ммоль) и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 45 мин. Добавляют 5-бромтиазол-2-иламин (0,31 г, 1,19 ммоль) и смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь промывают 1N раствором HCl и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу собирают, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex/AcOEt 3/1), с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 40%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 10,41 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,98 (дд, $J=8,7$, 6,8 Гц, 1H), 2,32-2,14 (м, 2H), 1,46-1,20 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$C_{12}H_{11}BrF_3N_4OS$, рассчитано [476,11], найдено $[M+H]^+$, 2Br шаблон, 477 ВУ=1,90 (метод f).

Пример 24: (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты

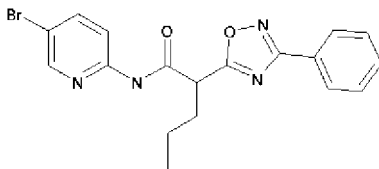


Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике E1 для амидного сочетания, начиная с 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты и 3-трет-бутилизоксазол-5-иламина (0,02 г, 15%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,15 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,42-1,23 (м, 11H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$C_{16}H_{20}N_4O_2F_3B_2$, рассчитано [437,25], найдено $[M+H]^+$, Br шаблон, 437-439, ВУ=1,90 (метод f).

Пример 25: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(3-фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(3-фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановой кислоты.

Диэтилпропилмалонат (1,0 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) и N-гидроксибензамидин (0,337 г, 2,48 ммоль, 0,5 экв.) смешивают в пробирке под давлением и нагревают при $140^\circ C$ в течение 24 ч. После охлаждения реакционной смеси неочищенный остаток растворяют в AcOEt (5 мл) и очищают хроматографией на силикагеле (сHex-50% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 50%). $C_{15}H_{18}N_2O_3$ масса (рассчитано) [274,32]; (найдено) $[M+H]^+=275,25$.

2-(3-Фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают согласно общей методике D3 для гидролиза сложного эфира, начиная с этилового эфира 2-(3-фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановой кислоты, неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (сHex 20% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 30%).

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ масса (рассчитано) [246,27]; (найдено) $[M-H]^-=245,3$.

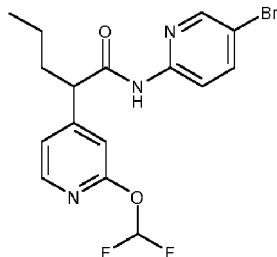
(5-Бромпиридин-2-ил)амид 2-(3-фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановой кислоты.

2-(3-Фенил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пентановую кислоту (0,11 г, 0,44 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ (2 мл), добавляют КДИ (0,798 г, 0,49 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют 5-бром-2-аминопиридин (0,77 г, 0,44 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Добавляют NaOH 1N раствор в H₂O (2 мл); органическую фазу собирают, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,031 г, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ 9,35 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,06 (м, 3H), 7,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 3H), 4,13 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,35-2,16 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).

C₁₈H₁₇N₄O₂B₂, рассчитано [401,26], найдено [M+H]⁺, Br шаблон 401-403, ВУ=1,88 (метод f).

Пример 26: (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Этиловый эфир 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты (1,0 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ацетонитриле (12 мл) при 20°C и йодтриметилсилан (1,26 мл, 8,8 ммоль, 2,1 экв.) добавляют по каплям. Смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч и затем охлаждают при комнатной температуре. Растворитель концентрируют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (AcOEt:cHex 1:9) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 58%).

C₁₂H₁₇NO₃ масса (рассчитано) [222]; (найдено) [M+H]⁺=223 m/z.

Этиловый эфир 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Этиловый эфир 2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пентановой кислоты (0,50 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в CH₃CN (10 мл) при 20°C и хлордифторацетат натрия (0,41 г, 2,7 ммоль, 1,2 экв.) добавляют порциями. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 12 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (AcOEt:cHex 1:9) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 42%).

C₁₃H₁₇F₂NO₃ масса (рассчитано) [273]; (найдено) [M+H]⁺=274 m/z.

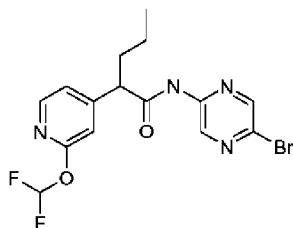
5-(2-Br-пиридин-2-ил)амид 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты.

Этиловый эфир 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты (190 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.), 1,5,7-триазабицикло[4,4,0]дец-5-ен (30 мг, 0,22 ммоль, 0,3 экв.) и 5-бромпиридин-2-иламин (691 мг, 4 ммоль, 5,7 экв.) соответственно переносят в микроволновую пробирку и проводят 2 микроволновых цикла (T=130°C; мощность=230 Вт; t=30 мин). Затем реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре и промывают дихлорметаном. Органический раствор промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и H₂O. Органический слой концентрируют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (AcOEt:cHex 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,036 г, 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ 8,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18-8,11 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=73,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=5,3, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,48 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 1H), 1,45-1,19 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

C₁₆H₁₆BrF₂N₃O₂, рассчитано [400,2], найдено [M+H]⁺, Br шаблон, 400-402, ВУ=2,06 (метод d).

Пример 27: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты



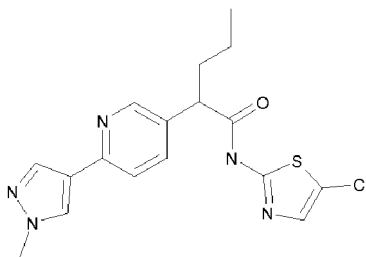
Этиловый эфир 2-(2-диформетоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты (200 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.), 1,5,7-триазабицикло[4,4,0]дец-5-ен (30 мг, 0,22 ммоль, 0,3 экв.) и 5-бромпиразин-2-иламин (690 мг, 4 ммоль, 5,7 экв.) соответственно переносят в микроволновую пробирку и проводят 2 микроволновых цик-

ла ($T=130^{\circ}\text{C}$; мощность=230 Вт; $t=30$ мин). Затем реакцию смесь охлаждают при комнатной температуре и промывают дихлорметаном. Органический раствор промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и H_2O . Органический слой концентрируют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле ($\text{AcOEt}:\text{cHex}$ 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,016 г, 7%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,32 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (т, $J=72,8$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=5,3, 1,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,54 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,25-2,11 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,46-1,23 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2\text{B}_2$: Рассчитано [401,21], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, Вг шаблон, 401-403, ВУ=2,17 (метод е).

Пример 28: (5-хлортиазол-2-ил)амид 22-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты



2-(6-Хлорпиридин-3-ил)пентаннитрил.

Указанное в заголовке соединение получают, начиная с 2-хлорпиридин-5-ацетонитрила, который обрабатывают в тех же условиях, которые описаны в общей методике В1 для алкилирования (3,80 г, 58%).

2-[6-(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пентаннитрил.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике О для сочетания Сузуки, начиная с 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пентаннитрила и пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (3,80 г, 83%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$ масса (рассчитано) [240]; найдено $[\text{M}+\text{H}^+]=241$.

2-[6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пентановая кислота.

Исходный нитрил (3,8 г, 15,6 ммоль, 1 экв.) растворяют в водном растворе HCl 6N (40 мл), раствор нагревают при 100°C в течение 12 ч. H_2O выпаривают; твердый неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром, отфильтровывают и сушат с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 97%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ масса (рассчитано) [259]; найдено $[\text{M}+\text{H}]^+=260$.

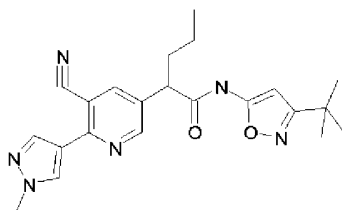
(5-Бромтиазол-2-ил)амид 2-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по методике Е1 для амидного сочетания с тионилхлоридом после очистки препаративной ВЭЖХ (0,05 г, 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,65 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,90-3,81 (м, 4H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,28-1,13 (м, 2H), 0,87 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OSCl}$, рассчитано [375,88], найдено $[\text{M}+\text{H}^+]$, 376, ВУ=1,28 (метод f).

Пример 29: (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты



трет-Бутиловый эфир 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают алкилированием трет-бутилового эфира (6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)уксусной кислоты по общей методике В1 (0,60 г, 60%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_2$ масса (рассчитано) [294]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=295$.

трет-Бутиловый эфир 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике О для сочетания Сузуки, начиная с трет-бутилового эфира 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты и пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (cHex/AcOEt градиент) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 77%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ масса (рассчитано) [340]; (найдено) $[\text{M}+\text{H}^+]=341$.

2-[5-Циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановая кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике D2, начиная с трет-бутилового эфира 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты (0,20 г, колич.).

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ Масса (рассчитано)=[284]; найдено $[M+H]^+=285$.

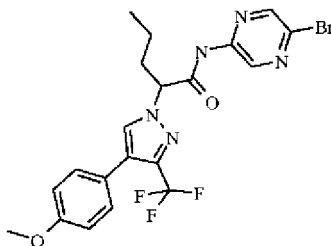
(3-трет-Бутилизоксазол-5-ил)амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение синтезируют по общей методике E1, начиная с 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты и 3-трет-бутилизоксазол-5-иламина (0,01 г, 26%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,86 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,89-3,78 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 1H), 1,28-1,14 (м, 11H), 0,87 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

$C_{22}H_{26}N_6O_2$, рассчитано [406,48], найдено $[M+H]^+$, 407, ВУ=1,58 (метод f).

Пример 30: (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-[4-(4-метоксифенил)-3-трифторметилпиразол-1-ил]пентановой кислоты



Этиловый эфир 2-[4-(4-метоксифенил)-3-трифторметилпиразол-1-ил]пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике О для сочетания Сузуки, начиная с 4-бром-3-трифторметил-1Н-пиразола и 4-метоксифенилбороновой кислоты, после очистки хроматографией на силикагеле (сНех/АсОEt 3/1) (0,09 г, 28%).

$C_{18}H_{21}F_3N_2O_3$ Масса (рассчитано) [370]; (найдено) $[M+H]^+=372$.

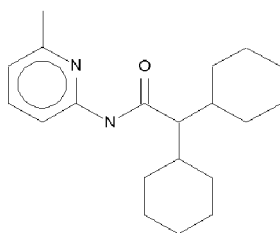
(5-Бромпиразин-2-ил)амид 2-[4-(4-метоксифенил)-3-трифторметилпиразол-1-ил]пентановой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают по общей методике F1 для амидного сочетания, начиная с этилового эфира 2-[4-(4-метоксифенил)-3-трифторметилпиразол-1-ил]пентановой кислоты и 5-бромпиразин-2-иламина (0,01 г, 6%).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,29 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,38 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,93 (дд, $J=8,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,38-2,23 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

$C_{20}H_{19}BrF_3N_5O_2$, рассчитано [498,30], найдено $[M-H]^+$, Br шаблон, 496-498, ВУ=1,87 (метод f).

Пример 31: 2,2-дициклогексил-N-(6-метилпиридин-2-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получают по общей методике E1 для амидного сочетания, начиная с коммерчески доступной дициклогексилуксусной кислоты и N-(3-метилпиридин-2-ил)амина (0,031 г, 8%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 6,88 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,93-1,56 (м, 12H), 1,37-1,08 (м, 9H), 1,07-0,90 (м, 2H).

$C_{20}H_{30}N_2O$, рассчитано [314,465], найдено $[M+H]^+$ 315, ВУ=5,2 (метод с).

Примеры 32-151, перечисленные в таблице ниже, получают методом, указанным в столбце 3 и характеризуют ЯМР (данные не показаны) и ЖХВД-МС (столбцы 5, 6, 7 и 8).

Пример	Наименование	Метод синтеза	Ожидаемая ММ	Время удержания (мин)	Найденная ММ (M+1)	Чистота	Метод анализа
32	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	368,66	1,71	370	96	f
33	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	414,10	1,63	415	100	f
34	(5-бром-6-метилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	427,13	1,87	428	90	f
35	(5-хлортиазол-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	374,68	1,73	376	97	f
36	(6-фторпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	352,20	1,95	354	97	e
37	(6-бромпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	413,11	2,16	413	93	e
38	(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	380,28	2,19	382	100	e
39	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2- (6-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	397,33	2,09	399	100	e
40	(5-фтортиазол-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	358,23	1,58	359	98	f
41	(5-бром-4-трет-бутилтиазол-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	475,24	2,6	476	98	e
42	(5-бром-4-метилтиазол-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	433,16	1,82	434	98	f
43	(5-бром-3-метилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	427,13	1,86	428	98	e
44	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	419,14	2,15	420	95	e

45	(5-бром-6-фторпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	431,10	1,82	432	97	f
46	(5-трет-бутилизоксазол-3-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	380,28	1,8	382	100	f
47	(5-трифторметилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	402,21	1,77	404	97	f
48	(5-бром-4,6-диметилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	441,16	1,94	442	100	f
49	(5-бром-4-метилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	427,13	1,82	428	100	f
50	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2- (5- бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	369,64	1,59	371	100	f
51	(3-трифторметилизоксазол-5-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 1	392,17	1,76	394	95	f
52	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2- (5- бромпиридин-3-ил) -2- фторпентановой кислоты	как в примере 10	386,65	2,07	387	100	d
53	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2- (5- бромпиридин-3-ил) -2- фторпентановой кислоты	как в примере 10	432,09	1,93	433	100	d
54	(5-бром-6-метилпиридин-2-ил) амид 2- (5-бромпиридин-3-ил) -2- фторпентановой кислоты	как в примере 10	445,12	2,51	446	95	e
55	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2- (6- бромпиридин-2-ил) пентановой кислоты	как в примере 12	413,11	1,81	414	95	f
56	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2- (6- бромпиридин-2-ил) пентановой кислоты	как в примере 12	419,14	1,76	420	95	f
57	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2- (2- бромпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 13	414,10	1,64	415	95	f
58	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2- (2- бромпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 13	368,66	1,69	370	100	f

59	(5-фторпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 13	352,20	1,55	354	100	f
60	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 15	370,27	1,66	372	100	f
61	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 15	365,23	1,88	365	97	e
62	(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 15	331,41	2,07	332	94	e
63	(5-бром-6-метилпиридин-2-ил) амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 15	378,26	2,23	378	95	e
64	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(6-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 16	324,20	1,68	324	95	f
65	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(6-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 16	325,19	1,85	325	95	e
66	2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-бромпиразин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил) пропионамид	как в примере 17	520,10	1,73	521	100	f
67	2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил) пропионамид	как в примере 17	458,20	1,67	458	100	f
68	2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил) пропионамид	как в примере 17	474,66	1,78	474	100	f
69	2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-(5-трифторметилфуран-2-ил) пропионамид	как в примере 17	475,65	1,7	475	100	f
70	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2-(6-метоксипиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 18	370,27	1,67	372	100	f
71	(5-бромтиазол-2-ил) амид 2-(2-метилпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 18	354,27	1,07	356	95	f

72	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 19	391,19	1,77	393	100	f
73	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-5-метил-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 19	484,11	2	485	100	f
74	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 19	470,08	1,91	471	95	f
75	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 19	427,09	1,74	428	100	f
76	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) гексановой кислоты	как в примере 2	427,13	1,85	428	100	f
77	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) гексановой кислоты	как в примере 2	382,68	1,81	384	100	f
78	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) гексановой кислоты	как в примере 2	428,12	1,2	429	100	f
79	(3-трет-бутилизокчазол-5-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) гексановой кислоты	как в примере 2	394,31	1,86	396	100	f
80	(5-бром-6-фторпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) гексановой кислоты	как в примере 2	445,12	1,92	446	100	f
81	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) -5-фенилпентановой кислоты	как в примере 2	445,74	1,81	446	98	f
82	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпиридин-3-ил) -5-фенилпентановой кислоты	как в примере 2	489,20	1,91	489	90	f
83	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(5-бром-3-метилендол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 20	420,73	5,28	421	95	c
84	(5-фторпиридин-2-ил) амид 2-(5-бром-3-метилендол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 20	404,28	4,95	406	100	c
85	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(5-броминдазол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 20	407,69	4,73	409	95	c

86	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпирироло [2, 3-b] пиридин-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 20	407,69	4,81	409	97	c
87	(5-фторпиридин-2-ил) амид 2-(5-бромпирироло [2, 3-b] пиридин-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 20	391,24	4,35	393	100	c
88	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(3-бромпирирол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 21	356,65	1,84	358	100	f
89	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(3-бромпирирол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 21	402,08	1,78	403	100	f
90	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-[4-метоксифенил]-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	371,66	1,81	373	93	f
91	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	417,10	1,74	418	100	f
92	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(4-бромимидазол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	402,08	1,79	402	100	f
93	(5-бром-6-метилпиридин-2-ил) амид 2-(4-бромимидазол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	416,11	1,93	417	100	e
94	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-[3-(4-метоксифенил) пиразол-1-ил] пентановой кислоты	как в примере 22	430,30	1,79	432	100	f
95	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трет-бутилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	459,18	2,09	460	91	f
96	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	428,08	1,67	427	100	f
97	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-пропилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	445,15	1,97	444	98	f
98	(6-фторпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	409,18	1,79	409	100	f
99	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	426,62	1,8	428	92	f

100	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	382,17	1,78	382	97	f
101	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	425,63	1,88	427	98	f
102	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 22	381,18	1,85	381	95	f
103	(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) амид 2-(3-бромпиридин-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 23	368,27	1,82	370	100	f
104	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 23	426,62	1,82	428	100	f
105	(5-фторпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 23	409,18	1,76	411	100	f
106	(5-бромпиридин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	468,07	1,87	469	98	f
107	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	423,62	1,84	425	100	f
108	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	424,60	1,75	426	100	f
109	(5-бромпиразин-2-ил) амид 1-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	424,60	1,77	424	95	f
110	(5-бромпиридин-2-ил) амид 1-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	423,62	1,86	425	98	f
111	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 1-(4-хлор-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	379,16	1,83	379	98	f
112	(5-бромпиридин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	425,08	1,69	424	95	f
113	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 23	425,63	1,86	427	100	f

114	(6-хлорпиримидин-4-ил) амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) пентановой кислоты	как в примере 23	426,62	1,78	428	98	f
115	(5-бромпиразин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	469,05	1,78	468	95	f
116	(5-фторпиримидин-2-ил) амид 1-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 23	407,16	1,73	409	95	f
117	(5-бром-6-метилпиримидин-2-ил) амид 2-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 28	428,33	1,4	430	99	f
118	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 29	440,30	1,48	442	90	f
119	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 29	388,83	1,46	389	95	f
120	(5-хлорпиримидин-2-ил) амид 2-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 29	387,84	1,54	388	98	f
121	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 29	395,85	1,44	396	90	f
122	(5-фторпиримидин-2-ил) амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-3-ил] пентановой кислоты	как в примере 29	378,40	1,4	379	95	f
123	2-(5-бромпиримидин-3-ил)-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-3-метилбутирамид	как в примере 3	413,11	1,9	414	100	d
124	2-(5-бромпиримидин-3-ил)-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-метилбутирамид	как в примере 3	368,66	1,85	369	95	d
125	2-(5-бромпиразин-2-ил)-3-метилбутирамид	как в примере 3	414,10	1,77	415	100	d

126	N- (5-бром-3-метилпиридин-2-ил) - 2- (5-бромпиридин-3-ил) -3- метилбутирамид	как в примере 3	427,13	1,83	428	96	e
127	2- (5-бромпиридин-3-ил) -N- (5- хлортиазол-2-ил) -3- метилбутирамид	как в примере 3	374,68	1,7	376	100	f
128	N- (5-бром-3-фторпиридин-2-ил) -2- (5-бромпиридин-3-ил) -3- метилбутирамид	как в примере 3	431,10	1,5	432	97	f
129	2- (5-бромпиридин-3-ил) -N- (3- трет-бутилизоксазол-5-ил) -3- метилбутирамид	как в примере 3	380,28	1,78	382	100	f
130	N- (5-бромпиразин-2-ил) -2,2- дициклогексилацетамид	как в примере 31	380,32	2,52	380-382	97	d
131	N- (5-бромтиазол-2-ил) -2,2- дициклогексилацетамид	как в примере 31	385,36	2,6	385-387	96	d
132	2,2-дициклогексил-N- (5- фторпиридин-2-ил) ацетамид	как в примере 31	318,43	2,42	319	100	d
133	(5-бромпиразин-2-ил) амид 1- (5- бромпиридин-3- ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 4	412,08	1,5	413	93	f
134	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 1- (5- бромпиридин-3- ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 4	366,64	1,57	366	100	f
135	(5-бромпиридин-2-ил) амид 1- (5- бромпиридин-3- ил) циклопентанкарбоновой кислоты	как в примере 5	425,12	1,71	426	90	f
136	(5-бромпиразин-2-ил) амид 1- (5- хлорпиридин-3- ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 6	367,63	1,46	367	100	f
137	(5-бромпиридин-2-ил) амид 1- (5- хлорпиридин-3- ил) циклобутанкарбоновой кислоты	как в примере 6	366,64	1,57	364	95	f
138	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2- (6- хлор-5-цианопиридин-3- ил) пентановой кислоты	как в примере 8	394,65	1,63	394	100	f
139	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2- (6- хлор-5-цианопиридин-3- ил) пентановой кислоты	как в примере 8	393,67	1,72	393	100	f

140	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 8	349, 21	1, 69	349	100	f
141	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	369, 64	1, 83	369	95	f
142	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	325, 19	1, 58	323	95	f
143	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	368, 66	1, 68	368	100	f
144	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	324, 20	1, 65	324	100	f
145	(5-хлорпиразин-2-ил) амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	339, 22	1, 65	339	95	f
146	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	383, 67	1, 68	383	100	f
147	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	338, 23	1, 72	338	100	f
148	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	382, 68	1, 76	383	100	f
149	(5-бромпиразин-2-ил) амид 2-(2-хлорпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	369, 64	1, 58	371	100	f
150	(5-хлорпиридин-2-ил) амид 2-(2-хлорпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	324, 20	1, 64	324	100	f
151	(5-бромпиридин-2-ил) амид 2-(2-хлорпиридин-4-ил) пентановой кислоты	как в примере 9	368, 66	1, 67	368	100	f

Биологическое действие

Примеры 1-151 тестируют согласно описанному выше клеточному анализу клеток CHO-S1P3 R₁, и они показывают значения IC₅₀ от 19 до 590 нМ.

Пример 33 тестируют в *in vivo* анализах, описанных выше, в дозах, варьирующихся от 10 до 60 мг/кг, демонстрируя антинейровоспалительное и неропротекторное действие (как показано на фиг. 1-3) и улучшенные когнитивные функции (как показано на фиг. 4).

Ссылки

Anelli, V., Bassi, R., Tettamanti, G., Viani, P. and Riboni, L. (2005) Extracellular release of newly synthesized sphingosine-1-phosphate by cerebellar granule cells and astrocytes. *J. Neurochem.*, 92, 1204-1215.

Bajwa A, Huang L, Ye H, Dondeti K, Song S, Rosin DL, Lynch KR, Lobo PI, Li L, Okusa MD. (2012). Dendritic cell sphingosine 1-phosphate receptor-3 regulates Th1-Th2 polarity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Immunol.* 189(5):2584-96.

Balthasar S, Samulin J, Ahlgren H, Bergelin N, Lundqvist M, Toescu EC, Eggo MC, Tornquist K. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile and regulation of migration in human thyroid cancer cells. *Biochem J.* 398(3):547-56.

Brinkmann V. (2009). FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol.* 158(5): 1173-82.

Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Bradl M, Hohlfeld R. (2003). Molecular pathogenesis of neuroinflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(10): 1364-70.

Camprubi-Robles M, Mair N, Andratsch M, Benetti C, Beroukas D, Rukwied R, Langeslag M, Praia RL, Schmelz M, Ferrer Montiel AV, Haberberger RV, Kress M. (2013). Sphingosine-1-

phosphate-induced nociceptor excitation and ongoing pain behavior in mice and humans is largely mediated by S1P3 receptor. *J Neurosci.* 33(6):2582-92.

Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis.

Int J Dev Neurosci. 16(7-8):705-14.

Cencetti F, Bernacchioni C, Nincheri P, Donati C, Bruni P. (2010). Transforming growth factor-beta 1 induces transdifferentiation of myoblasts into myofibroblasts via up-regulation of sphingosine kinase-1/S1P3 axis. *Mol Biol Cell.* 21(6): 1 111-24.

Chen LY, Woszczek r, Nagineni S, Logun C, Shelhamer JH. (2008). Cytosolic phospho lipase A2alpha activation induced by S1P is mediated by the S1P3 receptor in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 295(2):L326-35.

Chun J, Goetzl EJ, Hla T, Igarashi Y, Lynch KR, Moolenaar W. (2002). International Union of Pharmacology. XXXIV. Lysophospho lipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 54: 265-269.

Davies L, Fassbender K, Walter S. 2013. Sphingo lipids in neuroinflammation. *Handb Exp Pharmacol.* (216):421-30.

Ennaceur A, Delacour J.A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. (1988). *Behav Brain Res.* 31(1):47-59.

Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Keohane C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Proia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 309(2):758-68.

Fischer I, Alliod C, Martinier N, Newcombe J, Brana C, Pouly S. (2011). Sphingosine kinase 1 and sphingosine 1-phosphate receptor 3 are functionally upregulated on astrocytes

under pro-inflammatory conditions. PLoS One. 6(8):e23905.

Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. (2007). Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. J Pharmacol Exp Ther. 323(2):469-75.

Gude DR, Alvarez SE, Paugh SW, Mitra P, Yu J, Griffiths R, Barbour SE, Milstien S, Spiegel S. (2008). Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a "come-and-get-me" signal. FASEB J. 22(8):2629-38.

Harris GL, Creason MB, Brulte GB, Herr DR. (2012). In vitro and in vivo antagonism of a G protein-coupled receptor (S1P3) with a novel blocking monoclonal antibody. PLoS One. 7(4):e35129.

Ishii I, Friedman B, Ye X, Kawamura S, McGiffert C, Contos JJ, Kingsbury MA, Zhang r, Brown JH, Chun J. (2001). Selective Loss of Sphingosine 1-Phosphate Signaling with No Obvious Phenotypic Abnormality in Mice Lacking Its G Protein coupled Receptor, LPB3/EDG-3. J Biol Chem. 276(36): 33697-704.

Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J. (2004). Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biology. Annu Rev Biochem. 73:321-54.

Kanno T, Nishizaki T. (2011). Endogenous sphingosine 1-phosphate regulates spontaneous glutamate release from mossy fiber terminals via S1P(3) receptors. Life Sci. 18; 89(3-4): 137-40.

Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, Bode C, Graler M, Heusch G, Levkau B. (2011). Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis. Circ Res. 108(3):314-23.

Kim ES, Kim JS, Kim SG, Hwang S, Lee CH, Moon A. (2011). Sphingosine 1-phosphate regulates matrix metalloproteinase-9 expression and breast cell invasion through S1P3-Gaq coupling.

J Cell Sci. 1; 124(Pt 13):2220-30.

Kono M, Mi Y, Liu Y, Sasaki T, Allende ML, Wu YP, Yamashita T, Praia RL. (2004). The sphingosine-1-phosphate receptors S1P1, S1P2, and S1P3 function coordinately during embryonic angiogenesis. J Biol Chem. 279(28):29367-73.

Kono Y, Nishiuma T, Nishimura Y, Kotani Y, Okada T, Nakamura S, Yokoyama M. (2007). Sphingosine kinase 1 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by TGF-beta1. Am J Respir Cell Mol Biol. 37(4):395-404.

Lai WQ, Melendez AJ, Leung BP. (2010). Role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in inflammatory arthritis. World J Biol Chem. 1(11): 321-326.

Li C, Jiang X, Yang L, Liu X, Yue S, Li L. 2009. Involvement of sphingosine 1-phosphate (S1P)/S1P3 signaling in cholestasis induced liver fibrosis. Am J Pathol; 175(4): 1464-72.

Lilom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like phospholipids generated after corneal injury. (1998). Am J Physiol. 274:C1065-C1074. Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. (2012). Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. Trends Cell Biol. 22(1):50-60.

Maragakis NJ, Rothstein JD. (2006). Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. Nat Clin Pract Neurol. 2(12):679-89.

Marsolais D, Rosen H. (2009). Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules. Nat Rev Drug Discov. 8(4):297-307. Means KL, Brown JH. (2009). Cardio Res Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. 82, 193-200.

Mehta D, Konstantoulaki M, Ahmed GU, Malik AB. (2005). Sphingosine 1-phosphate-induced mobilization of intracellular Ca²⁺ mediates Rac activation and adherens junction assembly in endothelial cells. J Biol Chem. 280: 17320-17328.

Meraz-Rios MA, Toral-Rios D, Franco-Bo canegra D, Villeda-Hernandez J, Campos-Pena V. (2013). Inflammatory

process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci.* 7(59): 1-15.

Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi r, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospho lipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:2263-2271.

Murakami A, Takasugi H, Ohnuma S, Koide Y, Sakurai A, Takeda S, Hasegawa T, Sasamori J, Konno T, Hayashi K, Watanabe Y, Mori K, Sato Y, Takahashi A, Mochizuki N, Takakura N. (2010). Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol.* 77(4):704-13.

Niessen F, Schaffner F, Furlan-Freguia C, Pawlinski R, Bhattacharjee G, Chun J, Derian CK, Andrade-Gordon P, Rosen H, Ruf W. 2008. Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature.* 452(7187):654-8.

Paxinos, G., Watson, C, Pennisi, M., Topple, A., 1985. Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight. *J. Neurosci. Methods* 13, 139-143.

Pyne S and Pyne JN. (2000). Sphingosine 1-phosphate signalling in mammalian cells. *Biochem J.* 349, 385-402.

Rosen H, Gonzalez-Cabrera PJ, Sanna MG, Brown S. (2009). Sphingosine 1-phosphate receptor signaling. *Annu Rev Biochem.* 78:743-68.

Rouach N, Pebay A, Meme W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tence M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci.* 23(6): 1453-1464.

Scali C, Giovannini MG, Prosperi C, Bartolini L, and Pepeu G (1997). Tacrine administration enhances extracellular acetylcholine in vivo and restores the cognitive impairment in aged rats. *Pharmacol Res* 36:463-469.

Sanna MG, Liao J, Jo E, Alfonso C, Ahn MY, Peterson MS, Webb B, Lefebvre S, Chun J, Gray N, Rosen H. (2004).

Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Receptor Subtypes S1P1 and S1P3, Respectively, Regulate Lymphocyte Recirculation and Heart Rate. *J Biol Chem.* 279(14): 13839-48.

Shea BS, Tager AM. (2012). *Open Rheumat J.* 6(Suppl 1: M8) 123-129.

Singleton PA, Dudek SM, Ma SF, Garcia JG. (2006). Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation. Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family. *J Biol Chem.* 281(45):34381-93.

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6): 1216-9.

Stamer WD, Read AT, Sumida GM, Ethier CR. (2009). Sphingosine-1-phosphate effects on the inner wall of Schlemm's canal and outflow facility in perfused human eyes. *Exp Eye Res.* 89(6):980-8.

Sun X, Shikata Y, Wang L, Ohmori K, Watanabe N, Wada J, Shikata K, Birukov KG, Makino H, Jacobson JR, Dudek SM, Garcia JG. (2009). Enhanced interaction between focal adhesion and adherens junction proteins: involvement in sphingosine 1-phosphate-induced endothelial barrier enhancement. *Microvasc Res.* 77:304-313.

Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski JQ, Tomita T, Iwatsubo T. (2011). BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci.* 31(18):6850-7.

Takasugi N, Sasaki T, Ebinuma I, Osawa S, Isshiki H, Takeo K, Tomita T, Iwatsubo T. (2013). FTY720/fmgolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons. *PLoS One.* 8(5):e64050.

Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Tanaka T, Hirano K, Usui S, Wang F, Du W, Yoshioka K, Banno Y,

Sasaki M, Ichi I, Okamura M, Sugimoto N, Mizugishi K, Nakanuma Y, Ishii I, Takamura M, Kaneko S, Kojo S, Satouchi K, Mitumori K, Chun J, Takuwa Y. (2010). S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc Res.* 85(3):484-93.

Taniguchi M, Kitatani K, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Asano S, Hayashi A, Mitsutake S, Igarashi Y, Umehara H, Takeya H, Kigawa J, Okazaki T. (2012). Regulation of autophagy and its associated cell death by "sphingo lipid rheostat": reciprocal role of ceramide and sphingosine 1-phosphate in the mammalian target of rapamycin pathway. *J Biol Chem.* 287(47):39898-910.

Trifilieff A, Fozard JR. (2012). Sphingosine-1-phosphate-induced airway hyper-reactivity in rodents is mediated by the sphingosine-1-phosphate type 3 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 342(2):399-406.

Uhlig S, Yang Y. (2013). Sphingolipids in Disease. *Handbook of Experimental Pharmacology, Sphingolipids in Acute Lung Injury.* Vol. 216, pp 227-246.

Welch SP, Sim-Selley LJ, Selley DE. (2012). Sphingosine-1-phosphate receptors as emerging targets for treatment of pain. *Biochem Pharmacol.* 84(12): 1551-62.

Wu YP, Mizugishi K, Bektas M, Sandhoff R, Praia RL. (2008). Sphingosine kinase 1/S1P receptor signaling axis controls glial proliferation in mice with Sandhoff disease. *Hum Mol Genet.* 17(15):2257-64.

Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Yamaguchi H, Mori K, Osada M, Aoki S, Yatomi Y, Takuwa Y, Nagawa H. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: differential regulation on the migration and proliferation. *J Surg Res.* 130(1):80-7.

Yin Z, Fan L, Wei L, Gao H, Zhang R, Tao L, Cao F, Wang H. (2012). FTY720 protects cardiac microvessels of diabetes: a critical role of S1P1/3 in diabetic heart disease. *PLoS One.* 7(8):e42900.

Young N and Van Brocklyn JR. (2007). Roles of Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Receptors in Malignant behavior of Glioma

Cells. Differential Effects of S1P2 on Cell Migration and Invasiveness. *Exp Cell Res.* 1; 313(8): 1615-1627.

Zhang YH, Fehrenbacher JC, Vasko MR, Nicoll GD. (2006). Sphingosine-1-Phosphate Via Activation of a G-Protein-Coupled Receptor(s) Enhances the Excitability of Rat Sensory Neurons. *J Neurophysiol.* 96: 1042-1052.

Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6): 1216-9.

Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Keohane C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Praia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 309(2):758-68.

Liliom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like phospholipids generated after corneal injury. (1998). *Am J Physiol.* 274:C1065-C1074.

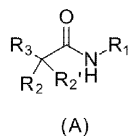
Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi G, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospho lipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:2263-2271.

Rouach N, Pebay A, Meme W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tence M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci.* 23(6): 1453-1464.

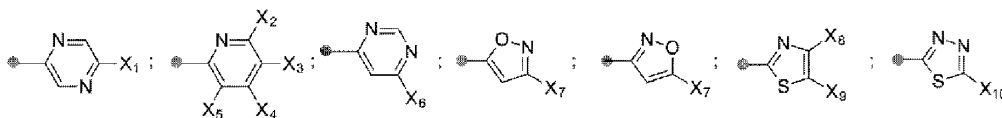
Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis. *Int J Dev Neurosci.* 16(7-8):705-14.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (A)



где $\bullet\text{-R}_1$ является



X_1 , X_6 , X_7 , X_9 и X_{10} являются галогеном, C_1 - C_4 линейным, разветвленным или циклическим алкилом или C_1 - C_4 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или более атомами фтора;

X_2 , X_3 , X_4 , X_5 и X_8 являются водородом, галогеном, C_1 - C_4 линейным, разветвленным или циклическим алкилом или C_1 - C_4 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или

более атомами фтора;

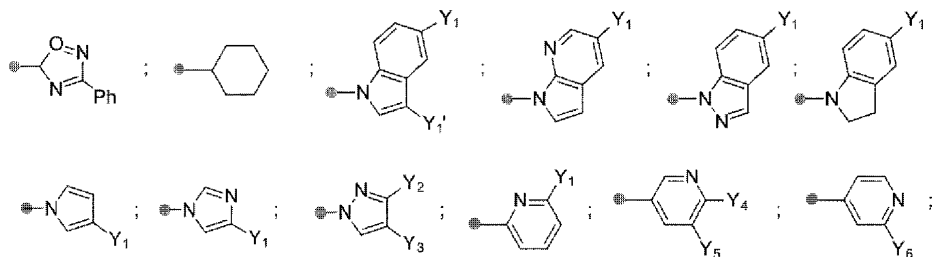
при условии, что по крайней мере один из X_2 , X_3 , X_4 и X_5 не является водородом;

R_2 является C_3 - C_6 линейным, разветвленным или циклическим алкилом или C_3 - C_6 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным фенилом, с одним или более атомами фтора или с трифторметилфуранилом;

R_2' является водородом, F, C_1 - C_3 линейным или разветвленным алкилом или C_1 - C_3 линейным или разветвленным алкилом, замещенным одним или более атомами фтора;

или R_2 и R_2' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

•- R_3 является



Y_1 является галогеном;

Y_1' является C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или более атомами фтора;

Y_2 является циано или метоксифенилом, C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или более атомами фтора;

Y_3 является водородом, галогеном или метоксифенилом;

Y_4 является водородом, галогеном, N-метилпиразолилом, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкокси, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкокси, замещенным одним или более атомами фтора;

Y_5 является водородом, галогеном, циано, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или более атомами фтора;

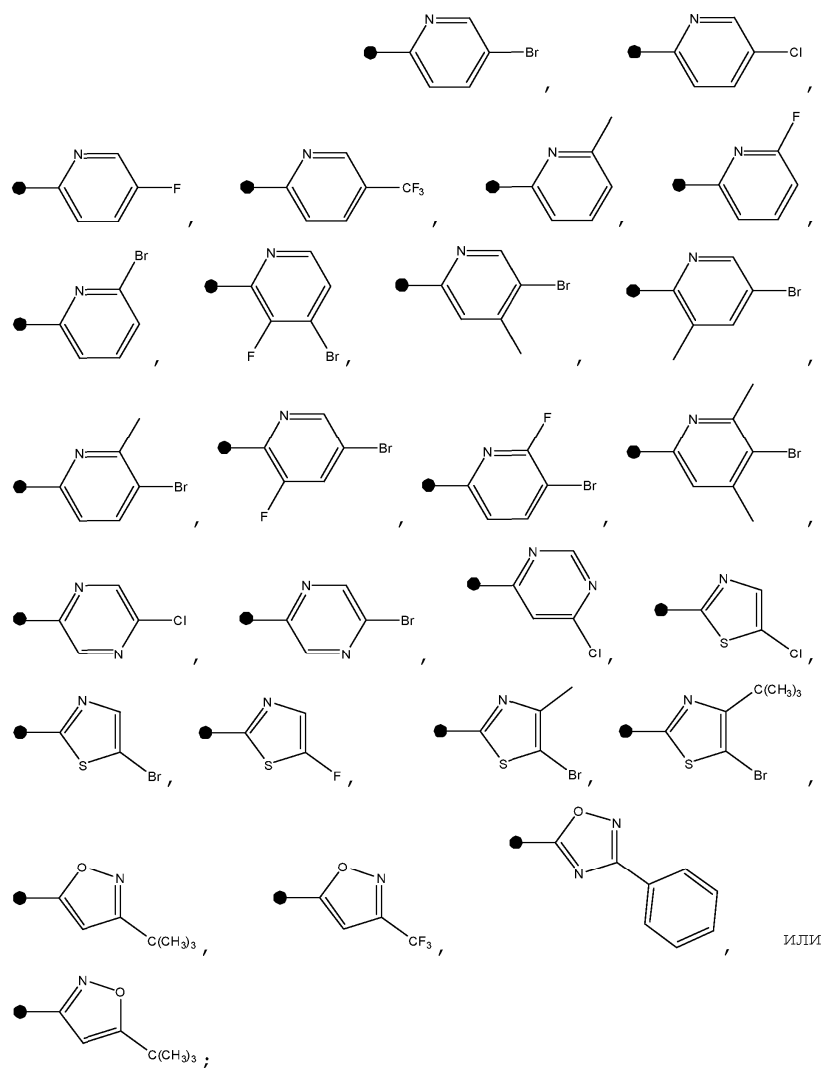
при условии, что по крайней мере один из Y_4 и Y_5 не является водородом;

Y_6 является галогеном, C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкилом, замещенным одним или более атомами фтора, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкокси, или C_1 - C_3 линейным, разветвленным или циклическим алкокси, необязательно замещенным одним или более атомами фтора;

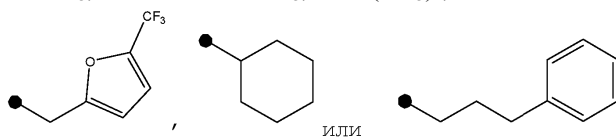
их энантиомеры, энантимерно обогащенные смеси и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором

•- R_1 означает

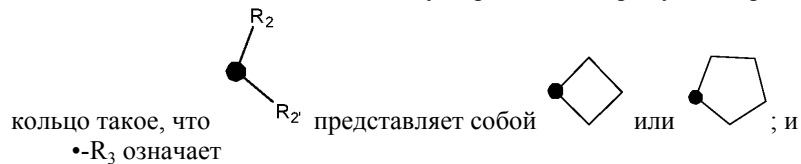


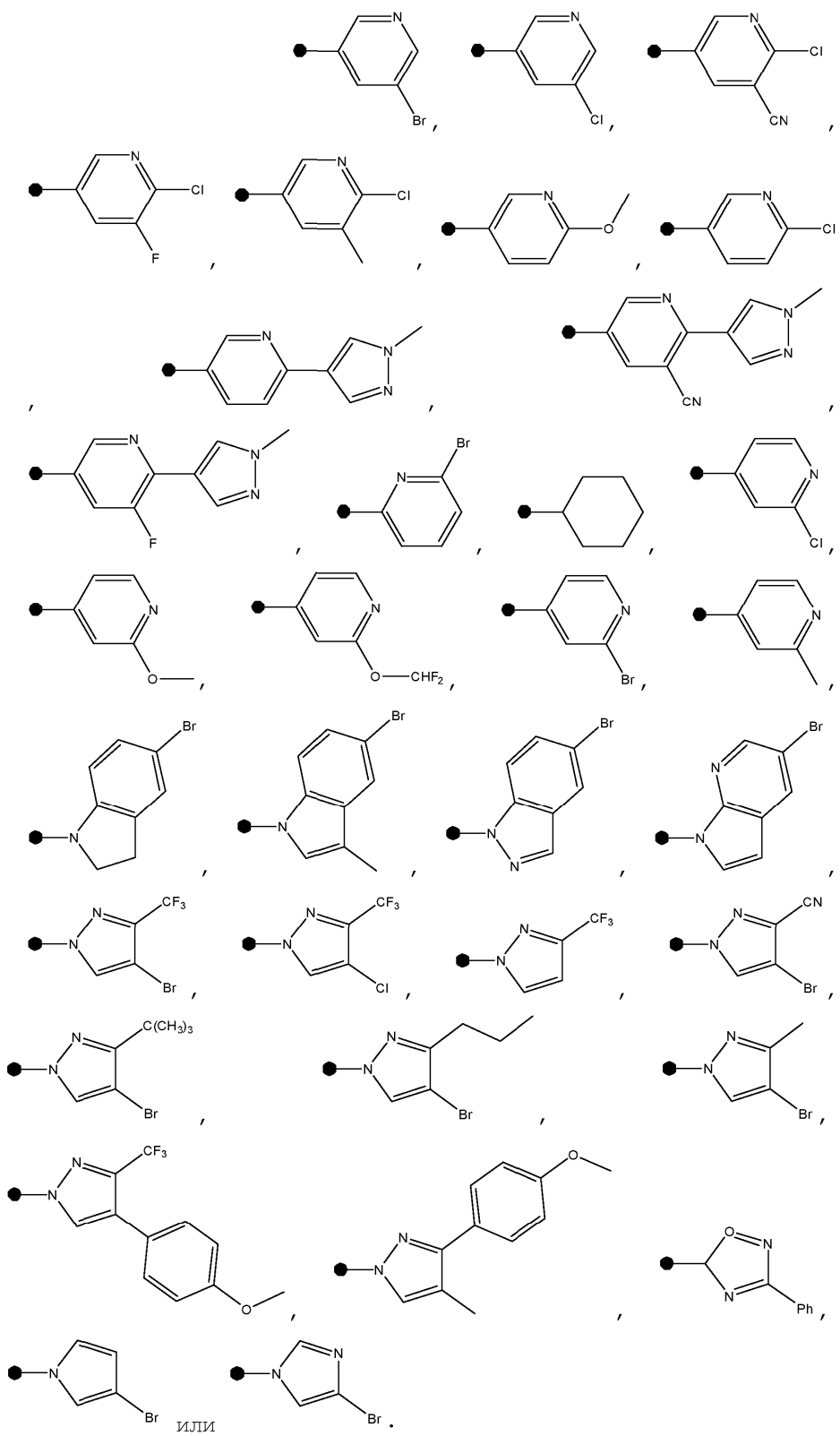
•-R₂ означает •-CH₂CH₂CH₃, •-CH₂CH₂CH₂CH₃, •-CH(CH₃)₂,



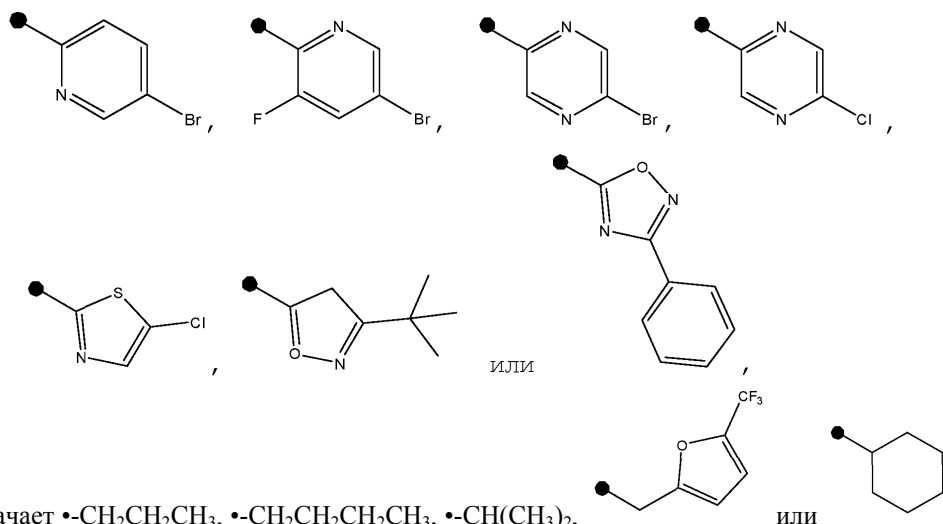
•-R₂' означает H, F или CH₃,

или R₂ и R₂' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное



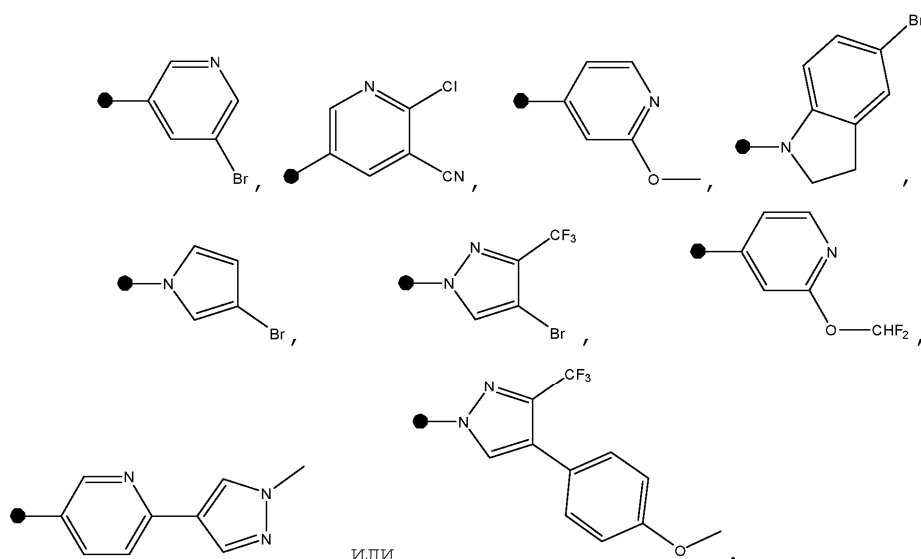


3. Соединение по п.2, в котором
•-R₁ означает



•-R₂ означает •-CH₂CH₂CH₃, •-CH₂CH₂CH₂CH₃, •-CH(CH₃)₂,

•-R₃ означает



4. Соединение по п.1, где

X₁ является галогеном;

X₂ является водородом, галогеном или метилом;

X₃ является водородом, галогеном или трифторметилом;

X₄ является водородом или метилом;

X₅ является водородом или галогеном;

X₆ является галогеном;

при условии, что по крайней мере один из X₂, X₃, X₄ и X₅ не является водородом;

X₇ является т-бутилом или трифторметилом;

X₈ является водородом, метилом или т-бутилом;

X₉ является галогеном;

X₁₀ является т-бутилом;

R₂ является н-пропилом, 3-фенил-н-пропилом, и-пропилом, н-бутилом, циклогексилом или (5-трифторметилфуран-2-ил)метилом;

R₂' является водородом, F или метилом;

или R₂ и R₂' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное или цикlopентильное кольцо;

Y₁ является галогеном;

Y₁' является метилом;

Y₂ является метилом, н-пропилом, циано, трифторметилом или 4-метоксифенилом;

Y₃ является водородом, галогеном или 4-метоксифенилом;

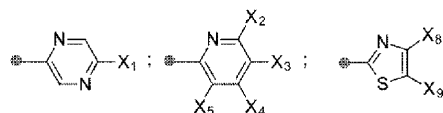
Y₄ является водородом, галогеном, метокси или 1-метилпиразол-4-илом;

Y₅ является водородом, галогеном, циано или метилом;

при условии, что по крайней мере один из Y₄ и Y₅ не является водородом; и

Y₆ является галогеном, метокси или дифторметокси.

5. Соединение по любому из пп.1 и 4, где $\bullet\text{-R}_1$ выбирают из группы, состоящей из



6. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, включающей

(5-хлорпиридин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-бромпиридин-2-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(6-метоксипиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(2-дифторметоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлортиазол-2-ил)амид 2-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бром-3-метилпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бром-6-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-фторпентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиридин-2-ил)амид 2-(2-бромпиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-фторпиридин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромтиазол-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-[4-метоксифенил]-3-трифторметилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;

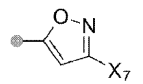
ты;

(5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиридин-2-ил)амид 2-(4-бромимидазол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-[3-(4-метоксифенил)пиразол-1-ил]пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(4-бром-3-цианопиразол-1-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-[5-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;

ты;

(5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-[5-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]пентановой кислоты;

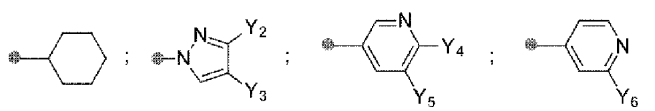
2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-бромпиразин-2-ил)-3-метилбутирамид;
 N-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-(5-бромпиридин-3-ил)-3-метилбутирамид;
 N-(5-бромпиразин-2-ил)-2,2-дициклогексилацетамид;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-бромпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 1-(5-хлорпиридин-3-ил)циклобутанкарбоновой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(5-хлорпиридин-3-ил)пентановой кислоты;
 (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)пентановой кислоты и
 (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пентановой кислоты.

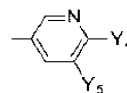


7. Соединение по любому из пп.1, 4 и 5, где $\bullet\text{-R}_1$ выбирают из

8. Соединение по п.5, которое выбирают из группы, включающей (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты и (3-трет-бутилизоксазол-5-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)гексановой кислоты.

9. Соединение по любому из пп.1, 4, 5 и 7, где $\bullet\text{-R}_3$ выбирают из группы, состоящей из





10. Соединение по любому из пп.1, 4, 5 и 7, в котором $\bullet-R_3$ означает Y_4 означает водород, галоген, метокси или 1-метилпиразол-4-ил и Y_5 означает водород, галоген, циано или метил;

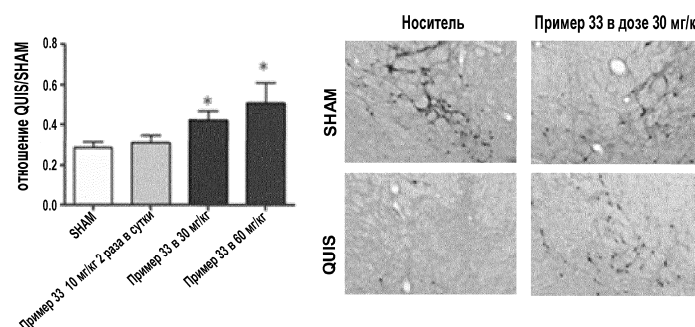
при условии, что по крайней мере один из Y_4 и Y_5 не является водородом.

11. Соединение по п.10, в котором Y_4 означает водород и Y_5 означает галоген или Y_4 означает галоген и Y_5 означает циано.

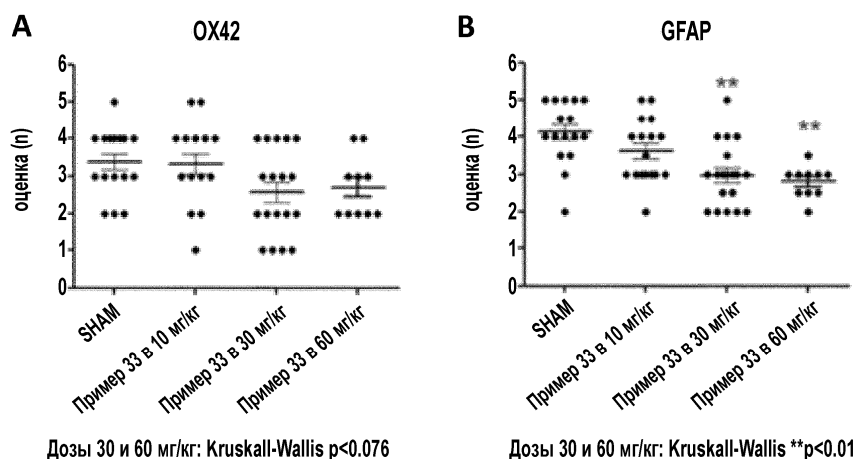
12. Соединение по п.6, где соединение представляет собой (5-бромпиразин-2-ил)амид 2-(5-бромпиридин-3-ил)пентановой кислоты или (5-хлорпиразин-2-ил)амид 2-(6-хлор-5-цианопиридин-3-ил)пентановой кислоты.

13. Фармацевтическая композиция, имеющая антагонистическую активность в отношении рецептора S1P3, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

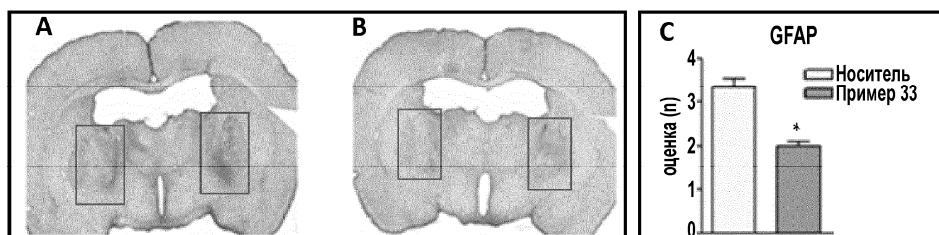
14. Применение соединения по любому из пп.1-12 для приготовления лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего заболеванием, выбранным из группы, состоящей из артрита, фиброза, воспалительных синдромов, атеросклероза, заболеваний сосудов, астмы, брадикардии, острого повреждения легких, воспаления легких, рака, офтальмогипертензии, глаукомы, нейровоспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, болезни Сэндоффа, ишемически-реперфузионного повреждения почек, боли, диабетической болезни сердца, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, болезни Хантингтона и рассеянного склероза, или для ингибирования рецепторов S1P3 в клетках субъекта.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

