(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091433 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.09

(22) Дата подачи заявки
2018.12.11

(51) Int. Cl. ***C07D 213/75*** (2006.01)
C07C 255/50 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАМИДА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PPAR-ГАММА

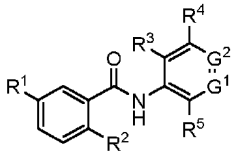
(31) **17382845.0**
(32) **2017.12.12**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2018/084290**
(87) **WO 2019/115498 2019.06.20**

(71) Заявитель:
МЕДИБИОФАРМА, С. Л. (ES)

(72) Изобретатель:
Кастро Паломино Лария Хулио, Камачо Гомес Хуан, Родригес Иглесиас Родольфо (ES)

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

(57) Настоящее изобретение относится к новым производным бензамида формулы (I) в качестве модуляторов PPAR-гамма рецептора, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанного соединения в лечении патологических состояний, расстройств или заболеваний, которые могут облегчаться модуляцией PPAR-гамма рецептора, таких как рак, метаболические заболевания, воспалительные заболевания, нарушения со стороны дыхательной системы, аутоиммунные заболевания, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек.



(I)

202091433 A1

202091433 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563648EA/019

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАМИДА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ PPAR-ГАММА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым необязательно замещенным производным бензамида в качестве модуляторов PPAR-гамма рецептора.

Другими объектами настоящего изобретения являются способ получения указанных соединений; фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество указанных соединений; применение указанных соединений для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения патологических состояний или заболеваний, которые можно облегчить модуляцией PPAR-гамма рецептора, таких как рак, метаболические расстройства, нарушения метаболизма глюкозы, воспалительные заболевания, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание, сердечно-сосудистые заболевания, неопластические заболевания и заболевания почек; указанные соединения для применения в лечении или предотвращении указанных заболеваний и способы лечения или предотвращения указанных заболеваний.

Уровень техники

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor - PPAR), представляют собой транскрипционные факторы, принадлежащие к надсемейству ядерных рецепторов (CHAWLA, Ajay, et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. Science, 2001, vol. 294, no 5548, p. 1866-1870). Они преимущественно экспрессируются в жировой ткани и во многих клетках иммунной системы, включая моноциты, макрофаги, B- и T-лимфоциты, природные клетки-киллеры, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки (CHAWLA, Ajay, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. Endocrinology, 1994, vol. 135, no 2, p. 798-800).

PPAR активируются низкомолекулярными лигандами, включая эндогенные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, их метаболиты и синтетические лиганды. PPAR действуют как облигатные гетеродимеры с ретиноидными X рецепторами (retinoid X receptor - RXR), которые связываются с элементами ответа пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator response element - PPRE), расположенными в регуляторных доменах генов, регулирующих транскрипцию генов-мишеней зависимым от лиганда образом. Связывание лиганда с PPAR стабилизирует их конформацию и впоследствии модулирует рекрутмент кофактора, приводя к транскрипционной активации. На сегодняшний день определены три подтипа PPAR с различным распределением и специфическими ролями: PPARα (PPAR-альфа), PPAR β/δ (PPAR бета/дельта) и PPARγ (PPAR-гамма). Три PPAR различаются по своей структуре, функции и распределению в тканях (BERGER, Joel; MOLLER, David E. The mechanisms of action of PPARs. Annual

review of medicine, 2002, vol. 53, no 1, p. 409-435).

Кардинальная биологическая активность PPAR-гамма является индукция дифференцировки адипоцитов, клеток, которые экспрессируют самые высокие уровни PPAR-гамма в нормальных тканях. Однако более низкие уровни PPAR-гамма обнаруживаются в других нормальных тканях и типах клеток, таких как клетки скелетных мышц, печени, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, альвеолярных пневмоцитов 2 типа, некоторые эндотелиальные клетки, а также моноциты и B-лимфоциты (BURTON, Jack D.; GOLDENBERG, David M.; BLUMENTHAL, Rosalyn D. Potential of peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist compounds as therapeutic agents for a wide range of cancer types. PPAR research, 2008, vol. 2008).

PPAR-гамма и рак

PPAR-гамма стал предполагаемой терапевтической мишенью лечения рака в различных опухолях эпителиальных клеток. Известно, что активация PPAR-гамма может ингибировать опухолевые процессы посредством подавления репликации опухолевых клеток и снижения выживаемости опухолевых клеток (PANIGRAHY, Dipak, et al. Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents. Expert opinion on investigational drugs, 2003, vol. 12, no 12, p. 1925-1937.).

Было показано, что PPAR-гамма лиганды способствуют дифференцировке и апоптозу в различных раковых клетках, включая клетки рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака мочевого пузыря и рака поджелудочной железы (YOUSEFI, Bahman, et al. Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Ligands and Their Role in Chronic Myeloid Leukemia: Therapeutic Strategies. Chemical biology & drug design, 2016, vol. 88, no 1, p. 17-25, and its references). (ELSTNER, Elena, et al. Ligands for peroxisome proliferator-*activated receptorγ and retinoic acid receptor* inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998, vol. 95, no 15, p. 8806-8811). Кроме того, известно, что PPAR лиганды проявляют синергический эффект при применении в комбинации с ингибитором тирозинкиназы, таким как иматиниб, который используют пациенты с хроническим миелолейкозом (chronic myeloid leukemia - CML).

Несколько исследований выявили потенциал и эффективность PPAR-гамма агонистов в качестве новой монотерапии рака легких (CHANG, Tsg-Hui; SZABO, Eva. Induction of differentiation and apoptosis by ligands of peroxisome proliferator-activated *receptor γ in non*-small cell lung cancer. Cancer research, 2000, vol. 60, no 4, p. 1129-1138), а также в комбинации со стандартной цитотоксической химиотерапией. PPAR-гамма агонисты показывают синергический эффект в комбинации с традиционными химиотерапевтическими средствами, усиливая их цитотоксическое действие на раковые клетки (REDDY, Aravind T.; LAKSHMI, Sowmya P.; REDDY, Raju C. PPAR-gamma as a novel therapeutic target in lung cancer. PPAR research, 2016, vol. 2016).

Аналогичным образом, рецептор-гамма, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-гамма), был обнаружен в некоторых лейкозных клетках человека.

Недавние исследования показали, что PPAR-гамма лиганды ингибируют пролиферацию клеток и вызывают апоптоз как в нормальных, так и в злокачественных линиях B-клеток (TAKENOKUCHI, M., et al. Troglitazone inhibits cell growth and induces apoptosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia cells with t (14; 18). Acta Haematologica, 2006, vol. 116, no 1, p. 30-40).

Однако, хотя в некоторых случаях активация PPAR-гамма связана с гибелью опухолевых клеток, некоторые наблюдения позволяют предположить, что ингибирование функции PPAR-гамма также может быть полезным при лечении некоторых видов рака.

PPAR-гамма сверхэкспрессируется во многих эпителиальных опухолевых клетках, включая клетки желудка, молочной железы и легких, и может представлять собой фактор выживания опухоли (MUELLER, Elisabetta, et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR-gamma. Molecular cell, 1998, vol. 1, no 3, p. 465-470).

Другие исследования показали, что активирующие альтерации PPAR-гамма или RXRA приводят к специфической сигнатуре экспрессии гена при раке мочевого пузыря. Снижение активности PPAR-гамма посредством фармакологического ингибирования или генетической абляции ингибировало пролиферацию клеток рака мочевого пузыря, активированных PPAR-гамма (GOLDSTEIN, Jonathan T., et al. Genomic activation of PPARG reveals a candidate therapeutic axis in bladder cancer. Cancer Research, 2017, p. canres. 1701.2017).

В другом исследовании оценивали влияние антагонистов PPAR-гамма - BADGE, GW9662 и T0070907, на четыре клеточные линии плоскоклеточного рака, полученные из опухолей ротовой полости. Антипролиферативное действие было показано для трех антагонистов, но не для агониста пиоглитазона, указывая на то, что соединения различной химической структуры, которые являются антагонистами PPAR-гамма, обладают несколькими значительными противораковыми эффектами in vitro и in vivo в системах моделей эпителиального рака, включая рак молочной железы, рак толстой кишки, плоскоклеточный рак желудочно-кишечного тракта и печеночноклеточный рак (MASUDA, Tomotake, et al. Critical role of peroxisome proliferator-*activated receptor γ on* anoikis and invasion of squamous cell carcinoma. Clinical Cancer Research, 2005, vol. 11, no 11, p. 4012-4021).

В системах модели гематобластоза первоначальный скрининг показал, что некоторые клеточные линии миеломы (ММ) в качестве клеточных линий неходжкинской лимфомы (НХЛ) обладали наибольшей чувствительностью к антипролиферативному действию антагонистов GW9662 и T0070907 (BURTON, Jack D., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-*γ antagonists exhibit potent antiproliferative effects versus many* hematopoietic and epithelial cancer cell lines. Anti-cancer drugs, 2007, vol. 18, no 5, p. 525-534).

Другое исследование показывает, что сайленсинг экспрессии PPAR-гамма с помощью РНКи в человеческих клетках лимфосаркомы Беркитта В типа повышает базальную и митоген-индуцированную пролиферацию и выживание. Эти клетки также

обладали повышенной выживаемостью при воздействии PPAR-гамма лигандов и демонстрировали менее дифференцированный фенотип (GARCIA-BATES, Tatiana M., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma overexpression and knockdown: impact on human B cell lymphoma proliferation and survival. Cancer immunology, immunotherapy, 2009, vol. 58, no 7, p. 1071-1083).

Другое исследование позволяет сделать предположение, что комбинированная терапия с использованием PPAR-гамма лигандов и его ингибитора, GW9662, может быть потенциальной терапевтической стратегией, нацеленной на стволовые клетки глиобластомы (IM, Chang-Nim. *Combination Treatment with PPARγ Ligand and Its Specific* Inhibitor GW9662 Downregulates BIS and 14-3-3 Gamma, Inhibiting Stem-Like Properties in Glioblastoma Cells. BioMed Research International, 2017, vol. 2017).

PPAR-гамма и метаболические заболевания

Серьезные исследования in vitro показали, что этот рецептор необходим и достаточен для дифференциации адипоцитов и что он способствует аккумуляции липидов адипоцитами. Известно, что семейство противодиабетических тиазолидиндионов (TZD), которые являются агонистами PPAR-гамма, подавляет резистентность к инсулину в жировой ткани, а также в скелетных мышцах и печени, которые содержат низкие концентрации PPAR-гамма. В соответствии с этим было показано, что они изменяют экспрессию генов, которые участвуют в поглощении липидов, метаболизме липидов и действии инсулина в адипоцитах. Данные, полученные от пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и его доклиническими видами, также показывают, что агонисты функции PPAR-гамма функционируют в качестве «факторов ремоделирования жировой ткани», которые перераспределяют липиды из инсулинорезистентных, липолитических «депо» висцерального жира в подкожный жир, который содержит небольшие, недавно дифференцированные, чувствительные к инсулину адипоциты (BERGER, Joel P.; AKIYAMA, Taro E.; MEINKE, Peter T. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. Trends in pharmacological sciences, 2005, vol. 26, no 5, p. 244-251, and its references).

Атеросклероз

PPAR-гамма также экспрессируется при относительно высоких уровнях экспрессии в различных сосудистых клетках, включая эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц и моноциты/макрофаги. Сообщалось, что агонисты PPAR-гамма ослабляют атеросклероз в генетически предрасположенных к атеросклерозу моделях мышей: $LDLR^{-/-}$ и $ApoE^{-/-}$ или интиме до медиального соотношения у пациентов-людей. В другом исследовании лечение троглитазоном самцов мышей $LDLR^{-/-}$, ранее получавших диету с высоким содержанием жиров (HFD) или с высоким содержанием фруктозы, значительно уменьшало атеросклеротические поражения (HAN, Lu, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-*β/δ and PPAR-γ*. Future cardiology, 2017). Другое исследование показало, что введение активаторов PPAR-гамма уменьшает размер атеросклеротических поражений при нокауте рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLRK/K) (LI, Andrew C., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor *γ*

ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. The Journal of clinical investigation, 2000, vol. 106, no 4, p. 523-531). Эта антиатерогенная активность проявляется независимо от облегчения дислипидемии, инсулинорезистентности и гипертонии, что указывает на прямые сосудистые эффекты; в результате агонисты PPAR-гамма также проявляют широкий спектр антиатерогенных эффектов in vitro и в испытаниях на животных моделях атеросклероза (HSUEH, Willa A.; BRUEMMER, Dennis. Peroxisome proliferator-activated receptor *γ*: implications for cardiovascular disease. Hypertension, 2004, vol. 43, no 2, p. 297-305).

PPAR-гамма регуляция метаболических функций в печени, скелетных мышцах и сердце

В отличие от жировой ткани, печень, скелетные мышцы и сердце экспрессируют PPAR-гамма белок только в низких до умеренных уровнях. Однако в определенных патофизиологических условиях экспрессия PPAR-гамма белка значительно повышается в этих тканях. Несколько исследований представили доказательства того, что экспрессия печеночного PPAR-гамма заметно повышена во многих моделях ожирения (липоатрофии и гиперфагического ожирения), инсулинорезистентности и диабета с различной степенью стеатоза (NEUSCHWANDER- TETRI, Brent A., et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- *γ ligand rosiglitazone*. Hepatology, 2003, vol. 38, no 4, p. 1008-1017).

Аналогично, повышенная экспрессия индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor - HIF-1a) и PPAR-гамма описывается в образцах вентрикулярной биопсии людей и мышей с гипертрофической кардиомиопатией (KRISHNAN, Jaya, et al. Activation *of a HIF1α-PPARγ axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in* pathologic cardiac hypertrophy. Cell metabolism, 2009, vol. 9, no 6, p. 512-524). Дальнейшее исследование образцов биопсии мышей показало, что HIF-1a вызывает стимулирование экспрессии гена PPAR-гамма и впоследствии приводит к сердечному стеатозу, апоптозу и сердечной недостаточности (KINTSCHER, Ulrich; LAW, Ronald E. *PPARγ*-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 2005, vol. 288, no 2, p. E287-E291).

Кроме того, сообщалось, что экспрессия гена PPAR-гамма повышена в скелетных мышцах пациентов с СД2 и ожирением (PARK, Kyong Soo, et al. PPAR-*γ gene expression is* elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. Diabetes, 1997, vol. 46, no 7, p. 1230-1234).

Воспаление, гипертония и сосудистая сеть

Было также показано, что лиганды PPAR-гамма ингибируют выработку многих медиаторов воспаления и цитокинов в клетках различных типов, включая моноциты/макрофаги, эпителиальные клетки, клетки гладких мышц, эндотелиальные клетки, дендритные клетки и лимфоциты (см. в [DAYNES, Raymond A.; JONES, Dallas C. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. Nature reviews. Immunology, 2002, vol. 2, no 10, p. 748., KOSTADINOVA, Radina; WAHLI, Walter; MICHALIK, Liliane. PPARs

in diseases: control mechanisms of inflammation. Current medicinal chemistry, 2005, vol. 12, no 25, p. 2995-3009). Кроме того, было показано, что лиганды PPAR-гамма оказывают противовоспалительное действие в нескольких моделях заболеваний, включая атеросклероз, инсулинорезистентность, вызванную ожирением, аллергический энцефаломиелит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и артрит (RICOTE, Mercedes; GLASS, Christopher K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2007, vol. 1771, no 8, p. 926-935, ссылки, указанные в публикации).

Что касается воздействия PPAR-гамма на артериальную гипертензию, генетический анализ показывает, что 2 доминантно-негативные мутации в PPAR-гамма связаны с тяжелой артериальной гипертензией у людей, что указывает на важную роль PPAR-гамма в регуляции кровяного давления. Агонисты PPAR-гамма понижают кровяное давление у мышей с диабетом (RYAN, Michael J., et al. *PPARγ agonist rosiglitazone* improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice. Hypertension, 2004, vol. 43, no 3, p. 661-666).

Агонисты PPAR-гамма проявляют сильное противовоспалительное действие и обладают прямым нейропротекторным действием. Было показано, что агонисты PPAR-гамма эффективны при испытании на животных моделях болезни Альцгеймера, инсульта, рассеянного склероза, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза (SUNDARARAJAN, Sophia, et al. P*PARγ as a therapeutic target in central nervous system* diseases. Neurochemistry international, 2006, vol. 49, no 2, p. 136-144, и ссылки, приведенные в публикации).

Сердечно-сосудистые заболевания

Известно, что агонисты PPAR-гамма оказывают полезное действие при диабете и атеросклерозе, которые являются известными факторами риска, ассоциированными с сердечно-сосудистым заболеванием. Доклинические исследования показали, что фармакологическая модуляция PPAR может усиливать экспрессию генов окисления жирных кислот в кардиомиоцитах. Более того, было доказано, что агонисты PPAR способны улучшать сократимость желудочков и уменьшать ремоделирование сердца в животных моделях посредством их противовоспалительной, антиоксидантной, антифиброзной и антиапоптотической активности (ABUSHOUK, Abdelrahman Ibrahim, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic targets for heart failure. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, vol. 95, p. 692-700).

Иммунотерапия

Известно, что антагонисты PPAR-гамма действуют как отрицательные регуляторы Т-клеток в дополнение к ингибированию адипогенеза костного мозга (bone marrow - BM). Это приводит к возможности применения антагонистов PPAR-гамма в иммуноопосредованных патофизиологиях как в лабораторных, так и в клинических условиях (SATO, Kazuya, et al. *PPARγ antagonist attenuates mouse immune*-mediated bone marrow failure by inhibition of T cell function. haematologica, 2016, vol. 101, no 1, p. 57-67).

Из другого исследования известно, что PPAR-гамма-дефицитные Т-клетки гиперреактивны к стимуляции TCR. Содержание различных цитокинов, включая IFN-c, IL-4, IL-17 и IL-2, было повышено в PPAR-гамма-дефицитных Т-клетках по сравнению с контрольными однопометными Т-клетками, что позволяет предположить, что эти клетки гиперреактивны к стимуляции TCR. Кроме того, PPAR-гамма-дефицитные Т-клетки пролиферировали в значительной степени более активно, чем контрольные CD4+ Т-клетки, позволяя предположить, что PPAR-гамма играет роль отрицательного регулятора активации и пролиферации Т-клеток (PARK, Hong-Jai, et al. *PPARγ negatively regulates T* cell activation to prevent follicular helper T cells and germinal center formation. PloS one, 2014, vol. 9, no 6, p. e99127).

С другой стороны, сообщалось, что снижение активности PPAR-гамма посредством лечения антагонистом PPAR-гамма или удалением одного аллеля гена PPAR-гамма приводит к снижению вызванной диетой с высоким содержанием жиров гипертрофии адипоцитов и инсулинорезистентности. Лечение антагонистом PPAR-гамма также значительно улучшает чувствительность к инсулину у мышей с диабетом. Таким образом, показано как действие против ожирения, так и противодиабетическое действие (EUSSET, Jennifer, et al. A new selective peroxisome proliferator-*activated receptor γ* antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. Molecular Endocrinology, 2002, vol. 16, no 11, p. 2628-2644).

Данные генетических исследований на человеке и на мышах, нокаутированных по PPAR-гамма гетерозиготам, показывают, что снижение активности PPAR-гамма может парадоксально улучшить чувствительность к инсулину. Эти данные свидетельствуют о том, что модуляция активности PPAR-гамма частичными агонистами или соединениями, которые влияют на рекрутинг кофактора, может быть перспективной для лечения инсулинорезистентности.

С другой стороны, существует генетическое доказательство того, что снижение активности гамма-рецептора пролиферации пероксисом (PPAR-гамма) может повысить чувствительность к инсулину (DOGGRELL, Sheila. Do peroxisome proliferation receptor-γ antagonists have clinical potential as combined antiobesity and antidiabetic drugs?. Expert opinion on investigational drugs, 2003, vol. 12, no 4, p. 713-716).

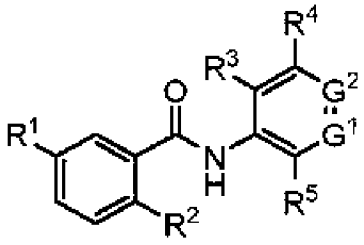
Было показано, что антагонист PPAR-гамма задействован в формировании костной ткани и эффективен, например, в качестве терапевтического средства при остеопорозе и т.п. (DUQUE, Gustavo, et al. *Pharmacological inhibition of PPARγ increases* osteoblastogenesis and bone mass in male C57BL/6 mice. Journal of Bone and Mineral Research, 2013, vol. 28, no 3, p. 639-648).

Следовательно, проблема, которая должна быть решена с помощью настоящего изобретения, состоит в разработке соединения в качестве модулятора PPAR-гамма рецептора и, более конкретно, в качестве антагониста PPAR-гамма рецептора.

Авторы настоящего изобретения разработали новые производные бензамида, удобно замещенные, в качестве мощного модулятора PPAR-гамма рецептора.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте (аспект 1) настоящее изобретение относится к новым производным бензамида формулы (I):



(I)

где

- R^2 выбран из атомов Cl и F;

- R^1 представляет собой цианогруппу;

- G^1 и G^2 независимо представляют собой группу, выбранную из атома N и $-CR^9$, где G^1 и G^2 одновременно не являются CR^9;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из:

a) пяти- или шестичленного гетероарильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, группы -COOH, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкоксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_3 галогеналкильной группы, C_3-C_4 циклоалкила и C_3-C_4 циклоалкокси;

b) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, группы -COOH, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкоксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_3 галогеналкильной группы, C_3-C_4 циклоалкила, C_3-C_4 циклоалкокси;

c) пяти- или шестичленного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего в цикле один или два гетероатома, выбранных из атомов N и O, где гетероцикл является необязательно замещенным группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_4 циклоалкильной группы; и

d) -C_3-C_6 циклоалкильной группы;

- R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, C_3-C_4 циклоалкильной группы и цианогруппы;

и его фармацевтически приемлемым солям.

Другими аспектами настоящего изобретения являются следующие аспекты.

Аспект 2): способы получения соединений в соответствии с аспектом 1,

Аспект 3): фармацевтически композиции, содержащие фармацевтически эффективное количество соединения аспекта 1,

Аспект 4): фармацевтические композиции в соответствии с аспектом 3,

дополнительно содержащие терапевтически эффективное количество химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунотерапевтического средства и других средств, таких как терапевтические антитела.

Аспект 5): соединения аспекта 1 для применения в лечении заболеваний, которые могут облегчаться модуляцией PPAR-гамма рецептора.

Аспект 6): способы лечения заболеваний, которые могут облегчаться модуляцией PPAR-гамма рецептора введением соединений по аспекту 1 или фармацевтических композиций по аспектам 3 или 4 пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, где указанные заболевания могут быть выбраны из группы, состоящей из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушения липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии, остеопороза, рахита, артроза; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранных из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы, и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

Аспект 7): комбинированные продукты, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммуносупрессоров, терапевтических антител, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с модуляцией PPAR-гамма рецептора. Одно или более дополнительных фармацевтических лекарственных средств могут вводиться пациенту одновременно или последовательно.

Примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), химиотерапевтические средства для лечения рака ЦНС, включая темозоломид, карбоплатин, кармустин (BCNU), цисплатин, циклофосфамид, этопозид, иринотекан, ломустин (CCNU), метотрексат, прокарбазин, винкристин и другие химиотерапевтические средства, такие как талидомид, ревлимид, а также ДНК-повреждающие средства, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т.п.

Примеры противовоспалительных соединений включают аспирин, салицилаты холина, целекоксиб, диклофенак калия, диклофенак натрия, диклофенак натрия с мизопростолом, дифлунизал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, набуметон, напроксен, напроксен натрия, оксапрозин, пироксикан, рофекоксиб, сальсалат, салицилат натрия, сулиндак, толметин натрия, вальдекоксиб и т.п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон и т.п.

Примеры иммуносупрессоров включают азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин, даклизумаб, инфликсимаб, метотрексат, такролимус и т.п.

Примеры терапевтических антител для применения в комбинированной терапии включают, но без ограничения, трастузумаб (например, антитело против HER2), ранибизумаб (например, антитело против VEGF-A), бевацизумаб (например, антитело против VEGF), панитумумаб (например, антитело против EGFR), цетуксимаб (например, антитело против EGFR), ритуксан (антитело против CD20) и антитела против c-MET.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более иммунотерапевтических средств, применимых в лечении рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака почки, рака яичка, уротелиального рака, рак кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения комбинированный продукт содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, таких как ипилимумаб и тремелимумаб, антител против PD1, таких как MDX-1106 (ниволумаб), MK3475 (пембролизумаб), CT-011 (пидилизумаб), PDR001 и AMP-224, и антител против PDL1, таких как MPDL3280A (атезолизумаб), авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736) и MDX-1105, а также моноклонального антитела, которое нацелено на гликолипид GD2, такого как динутуксимаб. Компоненты комбинированного продукта вводятся в один состав или в отдельные составы.

В другом возможном варианте осуществления комбинированный продукт содержит активатор PPAR-γ, выбранный из росиглитазона и пиоглитазона. Эти лекарственные средства останавливают развитие раковых клеток в Gl-фазе клеточного цикла и могут не вызывать этого действия в результате PPAR-гамма-зависимого действия. PPAR-гамма-независимые эффекты активаторов и PPAR-гамма-зависимые эффекты антагонистов, используемых вместе, могут быть синергическими.

Соответственно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения

и/или их соли, могут применяться в способе лечения патологических состояний или заболеваний организма человека, который включает введение пациенту, нуждающемуся в указанном лечения, эффективного количества производных бензамида по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Как указывалось выше, производные бензамида по настоящему изобретению пригодны для лечения или предотвращения заболеваний, известных как заболевания, которые чувствительны к облегчению при лечении модулятором PPAR-гамма рецептора. Такие заболевания выбраны из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушения липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии, остеопороза, рахита, артроза; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранные из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

Термин «атом галогена», когда используется в настоящем описании, включает атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, предпочтительно атом фтора, атом хлора или атом брома. Термин «галоген» при использовании в качестве приставки имеет то же значение.

Термин «C_1-C_3 галогеналкил», когда используется в настоящем описании, означает C_1-C_3 алкил, замещенный одним или более атомами галогена, предпочтительно одним, двумя или тремя атомами галогена. Предпочтительно, атомы галогена выбраны из группы, состоящей из атомов фтора или атомов хлора. В предпочтительном варианте осуществления галогеналкильная группа представляет собой C_1 алкил, замещенный тремя атомами фтора (трифторметильная группа).

Термин «C_1-C_3 алкил», когда используется в настоящем описании, означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы (C_nH_{2n+1}), содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Примеры включают метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный радикалы.

Термин «C_n-C_m циклоалкил», когда используется в настоящем описании, означает моноциклические углеводородные группы, содержащие от n до m атомов углерода,

например от 3 до 6 или от 3 до 4 атомов углерода. Такие циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «C_1-C_3 алкокси», когда используется в настоящем описании, означает радикалы, которые содержат линейную или разветвленную C_1-C_3 алкильную группу, соединенную с атомом кислорода (C_nH_{2n+1}-O-). Предпочтительным алкокси-радикалом является метоксигруппа.

Термин «C_3-C_4 циклоалкокси», когда используется в настоящем описании, означает радикалы, состоящие из C_3-C_4 циклоалкильных групп, соединенных с атомом кислорода.

Термин «пяти-шестичленное гетероарильное кольцо», когда используется в настоящем описании, означает гетероароматическое кольцо, содержащее атомы углерода, водорода и один или более гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, в качестве атомов, образующих кольцо, такое как фуран, пиридин, пиразин, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, тиазол и тиофен. Указанные радикалы могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями в соответствии с определением в каждом случае. Предпочтительными радикалами являются необязательно замещенные пиридил, пиримидинил. Когда гетероарильный радикал несет два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

Термин «пяти- или шестичленное насыщенное гетероциклическое кольцо», когда используется в настоящем описании, означает насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода, водорода и один или более гетероатомов, выбранных из атомов N и O, в качестве атомов, образующих кольцо, такое как пирролидинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиперазинил, пиперидинил и морфолинил. Указанные радикалы могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями в соответствии с определением в каждом случае. Предпочтительными радикалами являются необязательно замещенные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Когда гетероциклический радикал несет 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общих структурах по изобретению, являются «необязательно замещенными». Это означает, что эти атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть незамещенными либо замещенными в любом положении одним или более заместителями, например 1, 2, 3 или 4 заместителями, где атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещены химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Когда присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или различными.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», когда используется в настоящем описании, означает соли с фармацевтически приемлемой кислотой или фармацевтически приемлемым основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например, соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, так и органические

кислоты, например лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или п-толуолсульфоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Другими предпочтительными солями по настоящему изобретению являются четвертичные аммониевые соединения, в которых эквивалент аниона (X^{-n}) связан с положительным зарядом атома N. X^{-n} может представлять собой анион различных минеральных кислот, такой как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анион органической кислоты, такой как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малеат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и толуолсульфонат. X^{-n} предпочтительно представляет собой анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно, X^{-n} представляет собой хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

Термин «модулятор» относится к молекуле, такой как соединение, лекарственное средство, фермент или гормон, которая блокирует или иным образом препятствует проявлению определенной биологической активности.

Термин «IC50», когда используется в настоящем описании, относится к концентрации, вызывающей ингибирование, равное половине максимального ингибирования контрольного специфического связывания. Значения IC50 может быть определено из соответствующей кривой «доза-ответ», более точно значения IC_{50} могут быть определены с помощью нелинейного регрессионного анализа.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из атома водорода и атома галогена.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из атома водорода и атома галогена.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения R^3, R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения G^1 представляет собой атом азота; G^2 представляет собой $-CR^9$ группу, где R^9 выбран из:

a) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, группы -COOH,

b) пиридильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы,

c) морфолинильной и пиперазинильной группы, необязательно замещенной группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_6 циклоалкильной группы.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения G^2

представляет собой атом азота; G^1 представляет собой -CR^9 группу, где R^9 выбран из:

a) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атом галогена и группы -COOH;

b) пиридинильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы;

c) морфолинильной и пиперазинильной групп, необязательно замещенных группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_6 циклоалкильной группы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода; G^1 представляет собой атом N; и G^2 представляет собой -CR^9 группу, где R^9 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, группы -COOH и цианогруппы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода; G^1 представляет собой атом N; и G^2 представляет собой -CR^9 группу, где R^9 представляет собой пиридильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода; G^1 представляет собой атом N; G^2 представляет собой -CR^9 группу, где R^9 представляет собой пиридильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой атомы водорода; G^2 представляет собой атом N; и G^1 представляет собой -CR^9 группу, где R^9 выбран из:

a) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, группы -COOH и цианогруппы;

b) пиридильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы.

Конкретные отдельные соединения по настоящему изобретению включают следующие соединения:

2-хлор-5-циано-N-(2-фенилпиридин-4-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(6-фенилпиридин-3-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид,

N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид,

N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид,

N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид,

N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид,

N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамид,

5-циано-2-фтор-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид,

5-циано-2-фтор-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамид,

N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамид,

N-([2,2'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид,

2-хлор-5-циано-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(2-морфолинопиридин-4-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензамид,

N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамид,

N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамид,

2-хлор-5-циано-N-(пиридазин-4-ил)бензамид,

5-циано-2-фтор-N-(пиридазин-4-ил)бензамид,

2-хлор-5-циано-N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензамид,

3-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойная кислота,

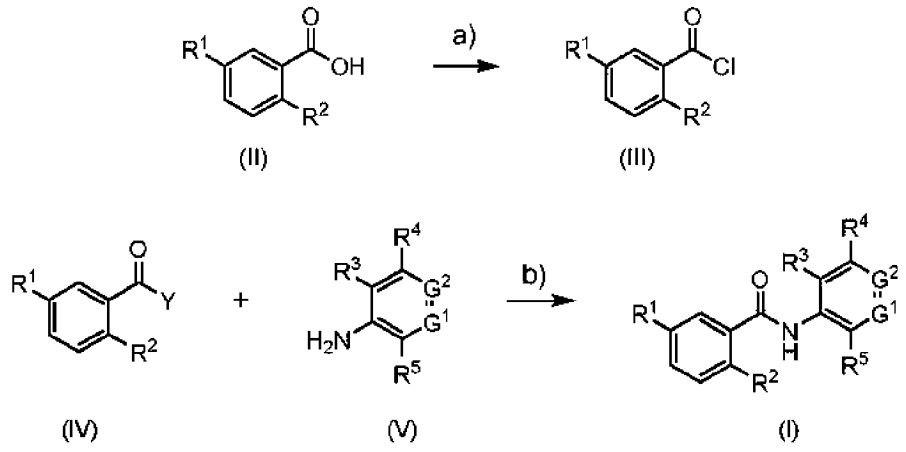
4-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойная кислота.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием методик, описанных ниже. Для облегчения описания методик были использованы конкретные примеры, но они никоим образом не ограничивают область настоящего изобретения.

Синтез соединения формулы (I) показан на представленных далее схемах.

Схема 1

На схеме 1 описан синтез промежуточных соединений формулы (III) и соединений формулы (I)



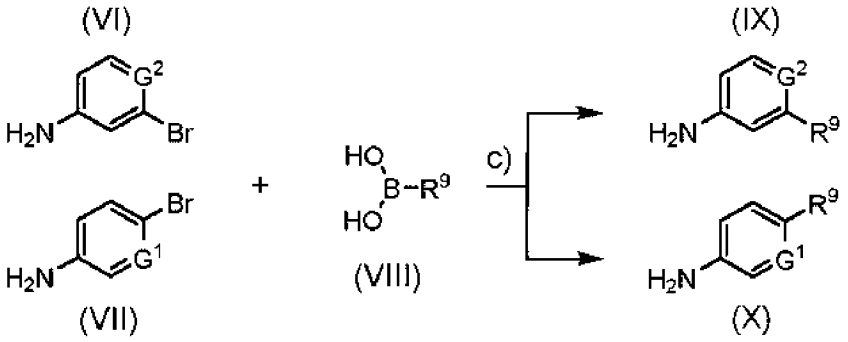
Реагенты и условия: a) $SOCl_2$; b) Y=Cl или OH; (Y=Cl), TEA, DMAP, ацетонитрил, 40°C; (Y=OH), HATU, DIPEA, ДХМ, КТ/EDC, пиридин, 60°C.

Амины формулы (V) могут подвергаться ацилированию с использованием карбоновой кислоты формулы (II) или ацилхлоридного производного формулы (III), где R^1 принимает значения, определенные выше, с получением амидных производных формулы (I), которые представляют собой конкретные примеры соединений по

настоящему изобретению. Коммерчески доступные кислоты формулы (II) подвергаются взаимодействию с тионилхлоридом с получением ацилхлорида формулы (III). Для получения амидов формулы (I) с использованием карбоновой кислоты формулы (II) кислота подвергается активации с помощью типичного реагента реакции сочетания, такого как HATU, EDC, в присутствии основания, такого как триэтиламин или DIPEA, с получением соответствующего гетероариламина формулы (IV) при комнатной температуре.

Схема 2

На схеме 2 описан синтез промежуточных соединений формулы (IX) и (X)

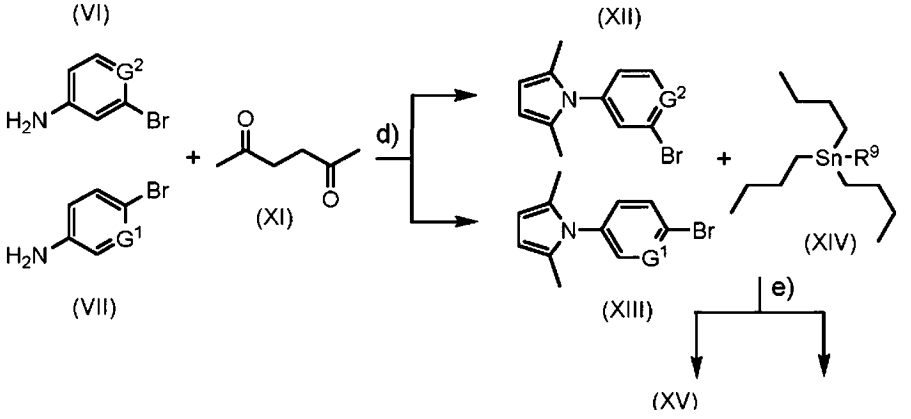


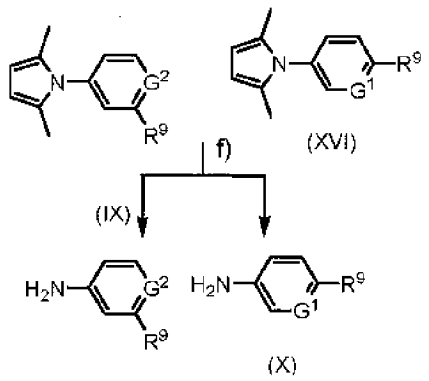
Реагенты и условия: c) [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), Cs_2CO_3, 1,4-диоксан/H_2O, 100°C, 12 часов.

Синтез аминов формулы (IX) и (X), которые являются конкретными примерами аминов формулы (V), осуществляется посредством реакции сочетания Сузуки гетероариламина формулы (VI) или (VII) с бороновой кислотой или боронатными производными R^9 с использованием палладиевого катализатора, такого как комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, в диоксане в присутствии водного раствора основания, такого как карбонат цезия, при температуре в интервале от 25°C до 110°C.

Схема 3

На схеме 3 описан синтез промежуточных соединений формулы (IX) и (X)



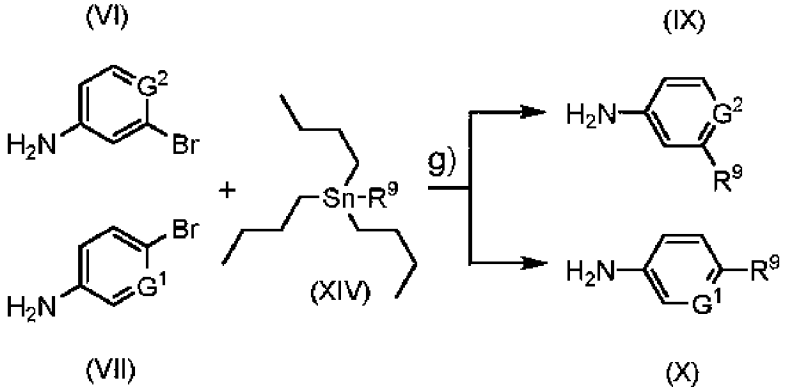


Реагенты и условия: d) молекулярные сита, п-толуолсульфоновая кислота, толуол, кипячение с обратным холодильником в течение 4 часов; e) тетракис(трифенилфосфин)палладий, толуол, N_2, 130°C в течение ночи; f) гидрохлорид гидроксиламина, триэтиламин, этанол/H_2O, 80°C, 20 часов.

В некоторых случаях для введения заместителя R^9 используются трибутилстаннил-производные. Реакция проводится в атмосфере N_2 с использованием тетракис(трифенилфосфин)палладия в качестве катализатора в сухом толуоле при 130°C в течение ночи. Аминогруппа защищается перед взаимодействием с гексан-2,5-дионом (XI) с получением производного 2,5-диметил-1H-пиррола (XII) или (XIII). Аминогруппу снова высвобождают с помощью гидроксиламина в присутствии триэтиламина в водном растворе этанола при 80°C в течение 20 часов с получением промежуточных соединений формулы (IX) или (X).

Схема 4

На схеме 4 описан синтез промежуточных соединений формулы (IX) и (X).



Реагенты и условия: g) тетракис(трифенилфосфин)палладий, толуол, N_2, 130°C, 48 часов.

Реакцию также можно проводить без защитной группы аминогруппы. В этом случае гетероариламины формулы (VI) или (VII) подвергаются взаимодействию с трибутилстаннил-производными в атмосфере N_2 с использованием тетракис(трифенилфосфин)палладия в качестве катализатора в сухом толуоле при 130°C в течение 48 часов, в частности с хорошим выходом.

Аббревиатуры

В настоящей заявке используются сокращения, значения которых представлены

ниже:

КТ: комнатная температура

$Pd_2(dBA)_3$: трис(дибензилиденацетон)дипалладий

SPhos: дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

TEA: триэтиламин

NaHMDS: бис(триметилсилил)амид натрия

ТГФ: тетрагидрофуран

ДМСО: диметилсульфоксид

Фармакологическая активность

Результаты

Соединения по настоящему изобретению тестируют в опыте на связывание человеческого PPAR-гамма (h) (агонистический радиолиганд), опыт проводят в нескольких концентрациях для определения IC50.

Связывание соединения рассчитывают как % ингибирования связывания радиоактивно меченого лиганда, специфичного для каждой мишени, как описано в литературе (FERRY, Gilles, et al. *Binding of prostaglandins to human PPARγ: tool assessment u new natural ligands*. European journal of pharmacology, 2001, vol. 417, no 1, p. 77-89).

Значения IC_{50} (концентрация, вызывающая ингибирование, равное половине максимального ингибирования контрольного специфического связывания) определяют нелинейным регрессионным анализом кривых конкуренции, полученных со средними значениями повторения с использованием аппроксимации уравнения Хилла.

$$Y=D+\left[\frac{A-D}{1+(C/C_{50})^{nH}}\right]$$

где Y=специфическое связывание, A=левая асимптота кривой, D=правая асимптота кривой, C=концентрация соединения, C50=IC50 и nH=коэффициент наклона. Этот анализ выполняют с использованием программного обеспечения, разработанного в компании EUROFINS Cerep (Hill software) и подтверждают сравнением с данными, сгенерированными коммерческим программным обеспечением SigmaPlot® 4.0 для windows® (© SPSS Inc., 1997).

Константы ингибирования (Ki) рассчитывают с использованием уравнения Ченга Прусоффа (Cheng Prusoff)

$$K_i=\frac{IC_{50}}{(1+L/K_D)}$$

где L=концентрация радиолиганда, используемая в анализе, KD=сродство радиолиганда к рецептору. Для определения KD используют график Скэтчарда.

В таблице 1 приведены значения IC_{50} некоторых соединений по настоящему изобретению.

Диапазоны значений IC_{50}: A <0,2 мкМ; 0,2 мкМ <= B <1 мкМ; 1 мкМ <= C <50

мкМ, D> = 50 мкМ.

Таблица 1

Пример	**Название по UPAC**	**IC50 (нМ)**
1	2-хлор-5-циано-N-(2-фенилпиридин-4-ил)бензамид	A
2	2-хлор-5-циано-N-(6-фенилпиридин-3-ил)бензамид	A
3	2-хлор-5-циано-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамид	B
4	2-хлор-5-циано-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид	A
5	N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид	A
6	N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид	C
7	N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид	C
9	N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамид	A
10	5-циано-2-фтор-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид	A
13	N-([2,2'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид	A
14	2-хлор-5-циано-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид	C
15	2-хлор-5-циано-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)бензамид	D
16	2-хлор-5-циано-N-(2-морфолинопиридин-4-ил)бензамид	C
17	2-хлор-5-циано-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензамид	C

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что соединения по

настоящему изобретению являются модуляторами PPAR-гамма рецептора.

Соединения по настоящему изобретению применимы в лечении или предотвращении заболеваний, известных как заболевания, которые могут облегчаться модуляцией PPAR-гамма рецептора. Такие заболевания выбраны из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушения липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии, остеопороза, рахита, артроза; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранные из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

Соответственно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, могут применяться в способе лечения расстройств организма человека, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества производных бензамида по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Одним терапевтическим применением соединений по настоящему изобретению является лечение пролиферативных заболеваний или расстройств, таких как рак. Рак выбран из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза.

Одним более предпочтительным терапевтическим применением соединений по настоящему изобретению является лечение рака мочевого пузыря.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают в качестве активного ингредиента по меньшей мере производные бензамида формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль в комбинации с другими терапевтическими средствами, а также фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять от 0,001% до 99% по массе композиции, предпочтительно от 0,01% до 90% по массе, в зависимости от природы композиции и от того, подлежит ли композиция

дополнительному разбавлению перед применением. Предпочтительно, композиции получают в форме, подходящей для перорального, местного, назального, ректального, чрескожного введения или введения с помощью инъекций.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые смешиваются с активным соединением или солями такого соединения для получения композиций по настоящему изобретению, хорошо известны сами по себе, и по существу используемые наполнители зависят inter alia от предполагаемого способа введения композиций.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно адаптированы для введения инъекцией и для перорального введения. Композиции для перорального введения могут быть представлены в форме таблеток, таблеток ретард, сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей для ингаляции, растворов для ингаляций, сухих порошков для ингаляций или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, которые содержат соединение по настоящему изобретению; такие препараты могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Разбавители, которые могут использоваться для получения композиций, включают жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, а также красители или вкусовые добавки, если это желательно. Таблетки или капсулы могут содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, предназначенная для перорального применения, может быть представлена в форме растворов или суспензий. Растворы могут представлять собой водные растворы растворимой соли или другого производного активного соединения в сочетании, например, с сахарозой с образованием сиропа. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с водой и суспендирующим агентом или вкусовой добавкой.

Композиции для парентерального введения могут быть получены из растворимых солей, которые могут быть лиофилизированными или нелиофилизированными и которые могут быть растворены в апирогенной водной среде или другой подходящей жидкости для парентерального введения.

Эффективные дозы обычно составляют в интервале 2-2000 мг активного ингредиента в день. Суточная доза может быть введена в виде разовой дозы или в нескольких дозах, предпочтительно в 1-4 дозах в день.

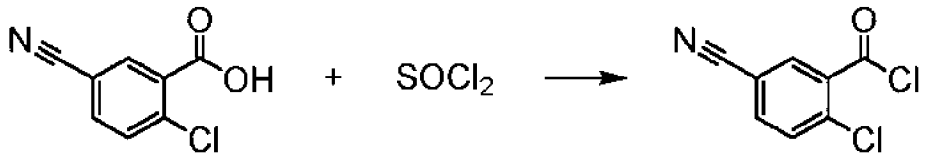
Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано представленными далее примерами. Представленные далее примеры даны в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивает объем настоящего изобретения. Синтез соединений по изобретению иллюстрируется следующими примерами, включая получение промежуточных соединений, которые никоим образом не ограничивают объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общие положения. Реагенты, растворители и исходные вещества приобретают из

коммерческих источников. Термин «концентрирование» относится к испарению в вакууме с использованием роторного испарителя Buchi. Когда указано, продукты реакции очищают «флэш-хроматографией» на силикагеле (40-63 мкм) с использованием указанной системы растворителей. Данные спектроскопии получают на спектрометре Varian Mercury 400. Температуры плавления измеряют на приборе Buchi 535. ВЭЖХ-МС проводят на аппарате Gilson, оснащенном поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, модулем впрыска Gilson 189, сплиттером 1/1000 Gilson, насосом Gilson 307, детектором Gilson 170 и детектором Thermoquest Fennigan aQa.

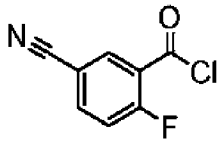
Промежуточное соединение 1: 2-хлор-5-цианобензоилхлорид



2-Хлор-5-цианобензойную кислоту (100 мг, 0,55 ммоль) суспендируют в 1 мл тионилхлорида и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Твердый продукт используют в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение, представленное ниже, получают в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 1, исходя из 5-циано-2-фторбензойной кислоты.

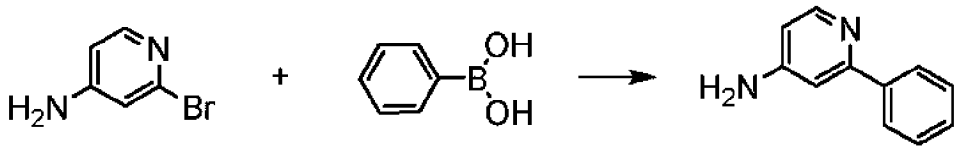
Промежуточное соединение 2: 5-циано-2-фторбензоилхлорид



Полученный хлорангидрид карбоновой кислоты также используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 3: 2-фенилпиридин-4-амин

2-



Бромпиридин-4-амин (150 мг, 0,86 ммоль), фенилбороновую кислоту (21,14 мг, 1,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (42,46 мг, 0,054 ммоль) суспендируют в смеси 2M CS_2CO_3 в воде (1,3 мл, 2,60 ммоль) и 6,5 мл 1,4-диоксана. Реакционную смесь дегазируют, емкость закрывают, нагревают до 110°C и выдерживают при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят 1 M NaOH и дважды экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают (насыщенный раствор $NaHCO_3$ и насыщенный раствор соли), сушат над сульфатом натрия

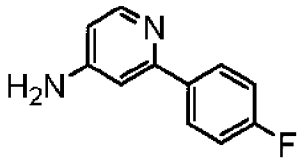
и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (CombiFlash, циклогексан:этилацетат) с получением амин-производного (91,2 мг, 61,8%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,08 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,44 (т, 2H), 7,37 (т, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,07 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,014; m/z 170,9 (MH^+).

Промежуточные соединение, представленные ниже, получают в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 3, исходя из соответствующих производных пиридинилгалогенида и производных бороновой кислоты.

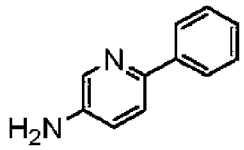
Промежуточное соединение 4: 2-(4-фторфенил)пиридин-4-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,07 (д, 1H), 7,95 (дд, 2H), 7,25 (т, 2 H), 6,96 (д, 1 H), 2H), 644 (дд, 1H), 6,06 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,328; m/z 189,1 (MH^+).

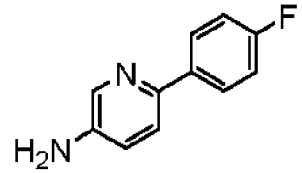
Промежуточное соединение 5: 6-фенилпиридин-3-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,02 (д, 1 H), 7,91 (д, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,38 (т, 2H), 7,26 (т, 1H), 6,99 (дд, 1H), 5,45 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,442; m/z 170,9 (MH^+).

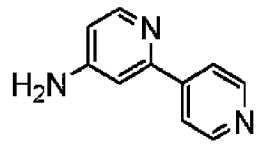
Промежуточное соединение 6: 6-(4-фторфенил)пиридин-3-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,01 (д, 1H), 7,93 (дд, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,20 (т, 2H), 6,99 (дд, 1H), 5,45 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,670; m/z 188,9 (MH^+).

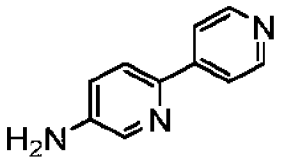
Промежуточное соединение 7: [2,4'-бипиридин]-4-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,64 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,54 (дд, 1H), 6,21 (с, 2H),

ВЭЖХ-МС: Rt 2,326; m/z 172,0 (MH^+).

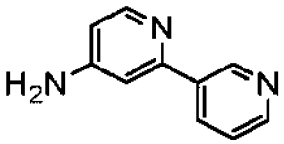
<u>Промежуточное соединение 8</u>: [2,4'-бипиридин]-5-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,54 (д, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,76 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,479; m/z 171,9 (MH^+).

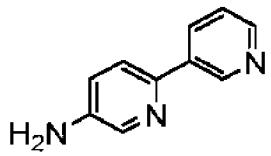
<u>Промежуточное соединение 9</u>: [2,3'-бипиридин]-4-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=9,02 (д, 1H), 8,69 (дд, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,57 (дд, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,303; m/z 172,0 (MH^+).

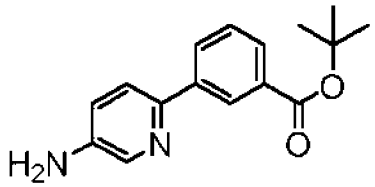
<u>Промежуточное соединение 10</u>: [2,3'-бипиридин]-5-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=9,10 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,24 (м, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,58 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,471; m/z 172,0 (MH^+).

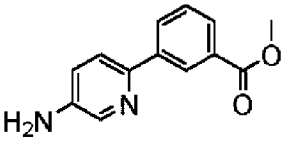
<u>Промежуточное соединение 11</u>: трет-бутил-3-(5-аминопиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,45 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,02 (дд, 1H), 5,55 (с, 2H), 1,57 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,808; m/z 271,1 (MH^+).

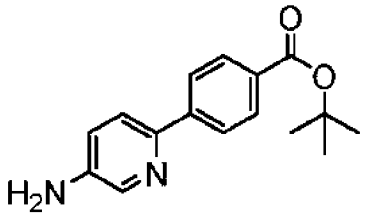
<u>Промежуточное соединение 12</u>: метил-3-(5-аминопиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,55 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,731; m/z 229,1 (MH^+).

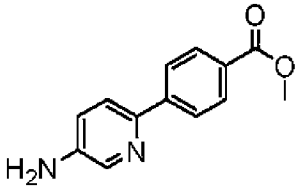
<u>Промежуточное соединение 13</u>: трет-бутил-4-(5-аминопиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,04 (д, 3H), 7,90 (д, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,66 (с, 2H), 1,55 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,589; m/z 271,1 (MH^+).

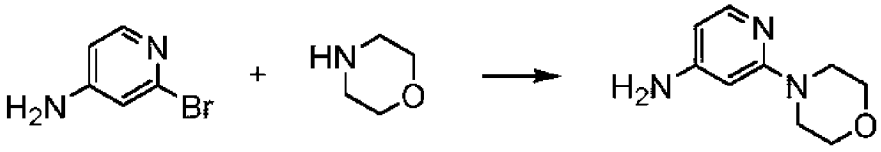
<u>Промежуточное соединение 14</u>: метил-4-(5-аминопиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,07 (д, 3H), 7,97 (д, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,724; m/z 229,1 (MH^+).

<u>Промежуточное соединение 15</u>: 2-морфолинопиридин-4-амин



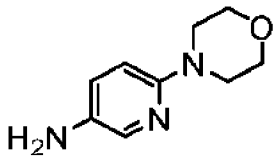
В герметичной колбе 2-бромпиридин-4-амин (100 мг, 0,58 ммоль) и морфолин (0,25 мл, 2,9 ммоль) растворяют в 0,8 мл сухого ДМСО. К смеси добавляют карбонат калия (239,6 мг, 1,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 190°C в течение 16 часов. Смесь гасят насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (CombiFlash, ДХМ/MeOH) с получением целевого продукта (25 мг, 24,1%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,63 (д, 1H), 5,98 (дд, 1H), 5,85 (с, 3H), 3,66 (м, 4H), 3,27 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,661; m/z 180,0 (MH^+).

Представленное далее промежуточное соединение синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 15, исходя из соответствующего пиридинилгалогенида и амина.

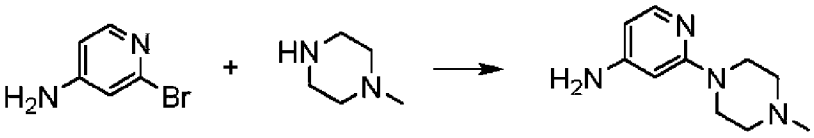
<u>Промежуточное соединение 16</u>: 6-морфолинопиридин-3-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,61 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,68 (с, 4H), 3,17 (с, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,730; m/z 179,9 (MH^+).

<u>Промежуточное соединение 17</u>: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-амин



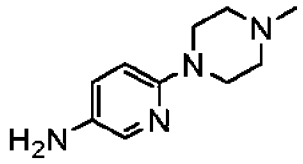
2-Бромпиридин-4-амин (100 мг, 0,58 ммоль) в 1-метилпиперазине (0,64 мл, 5,8 ммоль) нагревают в герметичной емкости до 135°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь растворяют в смеси диэтилового эфира и метанола и затем концентрируют. Твердый продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, ДХМ/MeOH), получая 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-амин (84,2 мг, 75,7%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,61 (д, 1H), 5,95 (дд, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,33 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,23 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,995; m/z 193,0 (MH^+).

Представленное далее промежуточное соединение синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 17, исходя из соответствующего пиридинилгалогенида и амина.

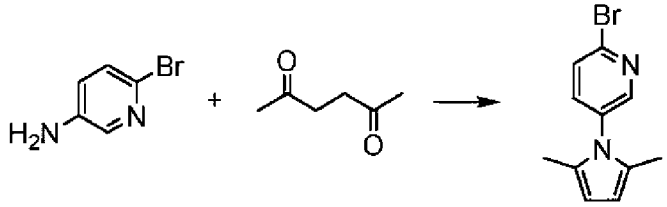
<u>Промежуточное соединение 18</u>: 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,59 (с, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,23 (с, 4H), 2,46 (с, 4H), 2,25 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,903; m/z 192,9 (MH^+).

<u>Промежуточное соединение 19</u>: 2-бром-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридин



В пробирку с молекулярными ситами добавляют 6-бромпиридин-3-амин (100 мг,

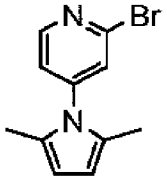
0,58 ммоль), гексан-2,5-дион (0,075 мл, 0,64 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,5 мг, 0,008 ммоль) в 2 мл безводного толуола. Смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагируют толуолом (× 2). Органический слой сушат, концентрируют в вакууме и очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, циклогексан/этилацетат) с получением целевого промежуточного соединения (83,2 мг, 57,3%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,39 (д, 1H), 7,79 (м, 2H), 5,85 (с, 2H), 1,99 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,988; m/z 251,8 (MH^+).

Представленное далее промежуточное соединение синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 19, исходя из соответствующего амина.

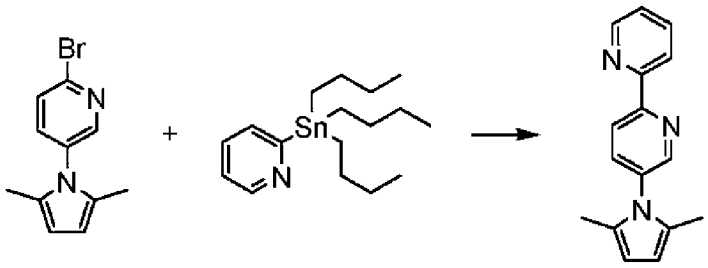
Промежуточное соединение 20: 2-бром-4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,51 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 5,88 (с, 2H), 2,06 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,892; m/z 251,8 (MH^+).

Промежуточное соединение 21: 5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-2,2'-бипиридин



К раствору 2-бром-5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридина (73,2 мг, 0,29 ммоль) в 1,5 мл сухого толуола при комнатной температуре по каплям в атмосфере N_2 добавляют 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,02 мл, 0,44 ммоль) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (10,1 мг, 0,009 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом и перемешивают при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем смесь обрабатывают 2M раствором NaOH и разделяют этилацетатом (× 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, циклогексан/этилацетат) с получением целевого соединения (60,2 мг, 82,9%).

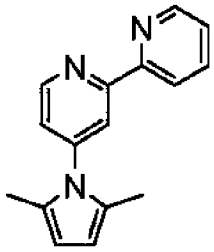
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,77 (д, 1 H), 8,68 (д, 1 H), 8,55 (д, 1H), 8,51 (д, 1

H), 8,12 (т, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,60 (м, 1H), 5,89 (с, 2H), 2,04 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,044; m/z 249,9 (MH^+).

Представленное далее промежуточное соединение синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 21, исходя из соответствующего (2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)пиридинового производного.

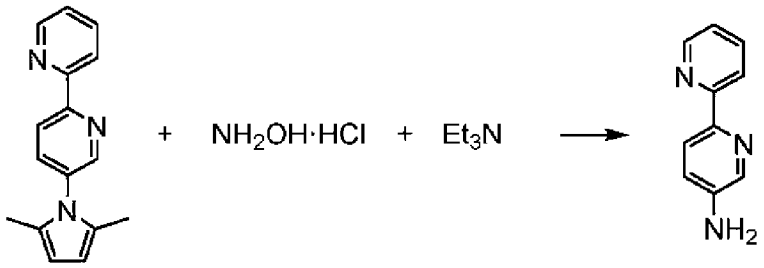
<u>Промежуточное соединение 22</u>: 4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-2,2'-бипиридин



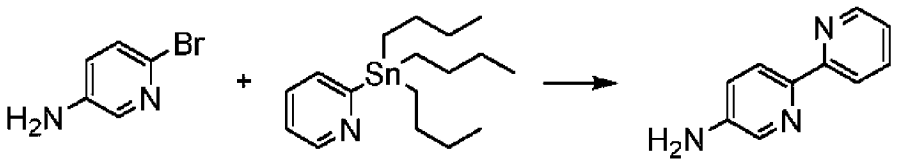
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,82 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,48 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 2,08 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,056; m/z 249,9 (MH^+).

<u>Промежуточное соединение 23</u>: [2,2'-бипиридин]-5-амин



Способ A. Смесь 5-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-2,2'-бипиридина (75,6 мг, 0,3 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (210,7 мг, 3,0 ммоль) и триэтиламина (0,084 мл, 0,6 ммоль) в 1,4 мл этанола и 0,6 мл H_2O перемешивают при 80°C в течение 20 часов. Смесь выливают в 1 M HCl и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализуют и подщелачивают 5M NaOH и 2M NaOH до достижения pH=9-10 и затем экстрагируют дихлорметаном (× 3). Различные органические слои собирают и сушат. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, дихлорметан/дихлорметан: метанол 20%) с получением амин-производного (19,6 мг, 37,8%).



Метод B: К раствору 6-бромпиридин-3-амина (50 мг, 0,29 ммоль) в 1,5 мл сухого толуола при комнатной температуре в атмосфере N_2 по каплям добавляют 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,013 мл, 0,35 ммоль) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (40,2 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом и перемешивают при 130°C в течение двух дней. Реакционную смесь

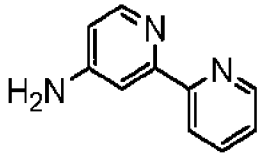
охлаждают до комнатной температуры. Затем смесь обрабатывают 2М NaOH и разделяют этилацетатом (× 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат Na_2SO_4 и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, ДХМ/ДХМ:MeOH 20%) с получением целевого соединения (21,6 мг, 43,5%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,54 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,80 (тд, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,01 (дд, 1H), 5,65 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,746; m/z 172,0 (MH^+).

Представленное далее промежуточное соединение синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 23, исходя из соответствующих производных.

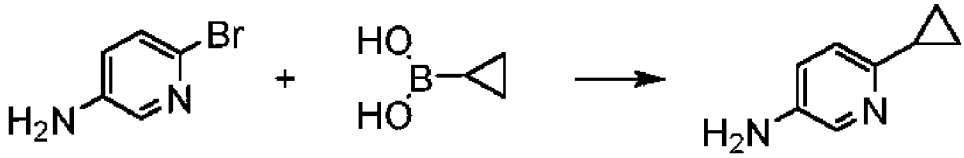
<u>Промежуточное соединение 24</u>: [2,2'-бипиридин]-4-амин



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ = 8,62 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,88 (тд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,27 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,851; m/z 171,9 (MH^+).

<u>Промежуточное соединение 25:</u> 6-циклопропилпиридин-3-амин

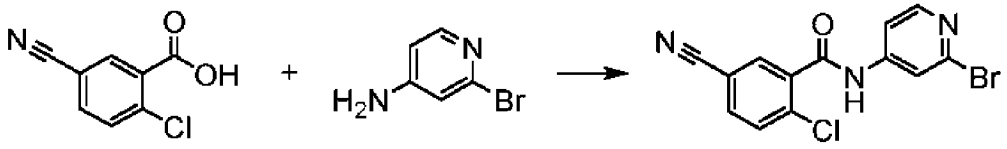


В герметичной пробирке смешивают 300 мг (1,73 ммоль) 6-бромпиридин-3-амина, 297,9 мг (3,47 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 97,25 мг (0,35 ммоль) трициклогексилфосфина, 38,92 мг (0,17 ммоль) ацетата палладия и 1104 мг (5,20 ммоль) фосфата калия в 12 мл толуола и 0,6 мл H_2O. Реакционную смесь дегазируют N_2 и перемешивают при 100°C в течение двух дней. Смесь переносят в этилацетат и экстрагируют 1М раствором NaOH (× 2). Органический слой сушат в вакууме и полученный сырой продукт очищают колоночной хроматографией (Combi-Flash, гексан:этилацетат) с получением 28 мг (0,21 ммоль, 12,03%) 6-циклопропилпиридин-3-амина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,77 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 4,96 (с, 2H), 1,85 (м, 1H), 0,75 (м, 2H), 0,70 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,589; m/z 135,1 (MH^+)

<u>Промежуточное соединение 26</u>: N-(2-бромпиридин-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид



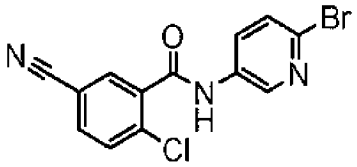
Смесь 2-хлор-5-цианобензойной кислоты (50 мг, 0,27 ммоль), 2-бромпиридин-4-амина (47,6 мг, 0,27 ммоль) и EDC (1 16,2 мг, 0,60 ммоль) в 0,5 мл пиридина перемешивают при 60°C в течение 48 часов. Пиридин удаляют в вакууме и полученный сырой продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, гексан/этилацетат) с получением целевого продукта (6,2 мг, 6,7%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,23 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,289; m/z 337,9 (MH^+).

Представленные далее промежуточные соединения синтезируют в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 26, исходя из соответствующих производных.

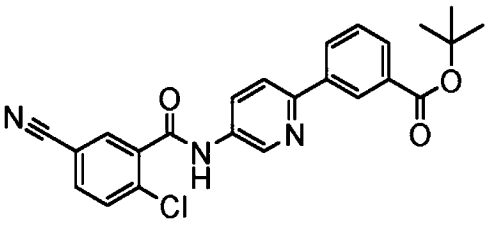
Промежуточное соединение 27: N-(6-бромпиридин-3-ил)-2-хлор-5-цианобензамид



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,01 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,68 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,243; m/z 337,9 (MH^+).

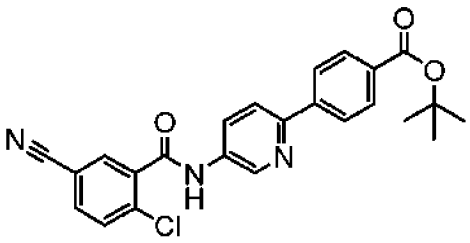
Промежуточное соединение 28: трет-бутил-3-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,01 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,30 (м, 3H), 8,08 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 1,59 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,584; m/z 434,1 (MH^+).

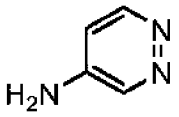
Промежуточное соединение 29: трет-бутил-4-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензоат



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,05 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,30 (м, 2H), 8,20 (д, 2H), 8,11 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,86 (д, 1H), 1,57 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,610; m/z 434,1 (MH^+).

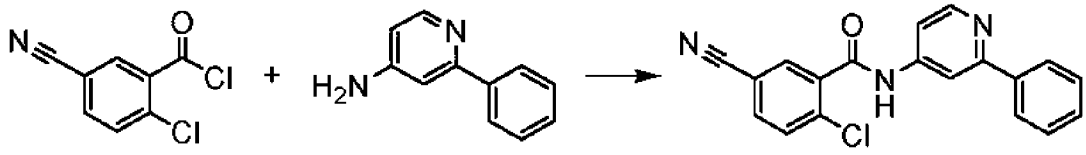
<u>Промежуточное соединение 30</u>: пиридазин-4-иламин



Этот продукт является коммерчески доступным и также может быть получен в соответствии с методикой, описанной в Hara, H. and Van Der Plas, H. C. (1982), On amination azaheterocycles. A new procedure for the introduction of an amino group. Journal of Heterocyclic Chemistry, 19: 1285-1287. doi:10.1002/jhet.5570190605.

<u>КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ:</u>

<u>Пример 1</u>: 2-хлор-5-циано-N-(2-фенилпиридин-4-ил)бензамид



2-Хлор-5-цианобензоилхлорид (промежуточное соединение 1) (55,1 мг, 0,27 ммоль) в сухом ДХМ по каплям добавляют в охлаждающую смесь 2-фенилпиридин-4-амина (промежуточное соединение 3) (42,5 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламина (0,05 мл, 0,37 ммоль) в 1 мл сухого ДХМ. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Смесь экстрагируют ДХМ и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (CombiFlash, циклогексан/этилацетат) с получением амид-производного (54,2, 59,1%).

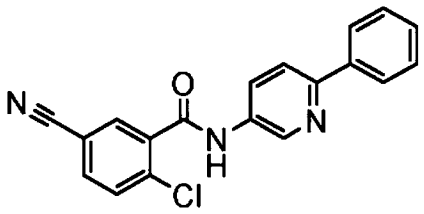
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,11 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,52 (т, 2H), 7,46 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,737; m/z 333,8 (MH^+).

Соединения примеров, представленных ниже, получают в соответствии с методикой примера 1, исходя из соответствующих замещенных хлорангидридов и аминов бензойной кислоты.

<u>Пример 2</u>:2-хлор-5-циано-N-(6-фенилпиридин-3-ил)бензамид

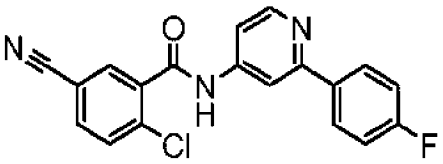
<u>(с использованием промежуточных соединений 1 и 5)</u>



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,96 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,27 (т, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,04 (м, 4H), 7,85 (д, 1H), 7,49 (т, 2H), 7,42 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,785; m/z 333,8 (MH^+).

Пример 3: 2-хлор-5-циано-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамид

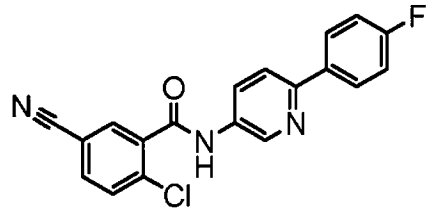


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,11 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (т, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,35 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,838; m/z 351,8 (MH^+).

Пример 4: 2-хлор-5-циано-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 6)

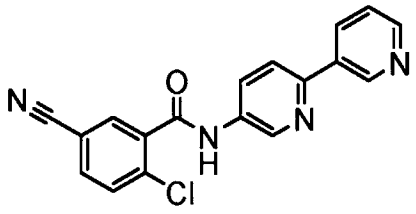


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,96 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,25 (д, 2H), 8,12 (м, 2H), 8,02 (т, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,31 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,870; m/z 351,8 (MH^+).

Пример 5: N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид

(с использованием промежуточные соединений 1 и 10)

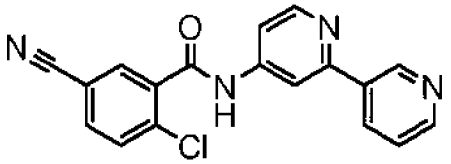


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,02 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,29 (дд, 2H), 8,11 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,897; m/z 334,8 (MH^+).

Пример 6: N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид

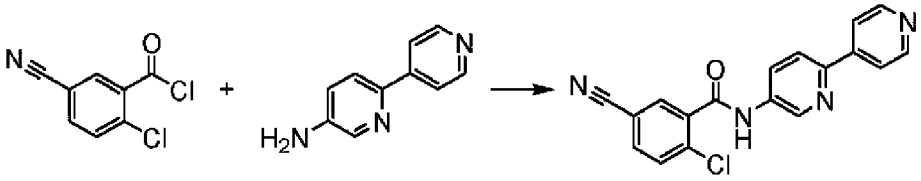
(с использованием промежуточных соединений 1 и 9)



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,17 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,66 (д, 2H), 8,33 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,908; m/z 334,8 (MH^+).

<u>Пример 7</u>: N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид



2-Хлор-5-цианобензоилхлорид (промежуточное соединение 1) (64,3 мг, 0,32 ммоль) в сухом ацетонитриле по каплям добавляют в раствор [2,4'-бипиридин]-5-амина (промежуточное соединение 8) (50 мг, 0,29 ммоль), триэтиламина (0,05 мл, 0,37 ммоль) и 4-DMAP (0,36 мг, 0,0029 ммоль) в 3 мл сухого ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь гасят водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, ДХМ/метанол) с получением амид-производного (21,7, 22,2%).

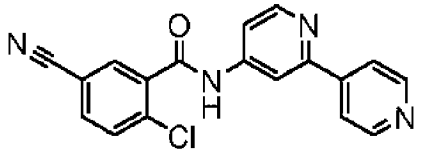
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,09 (с, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,69 (д, 2H), 8,33 (дд, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,05 (дд, 3H), 7,86 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,874; m/z 334,8 (MH^+).

Соединения примеров, представленных ниже, получают в соответствии с методикой примера 7, исходя из соответствующих замещенных хлорангидридов и аминов бензойной кислоты.

<u>Пример 8</u>: N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамид

<u>(с использованием промежуточных соединений 1 и 7)</u>

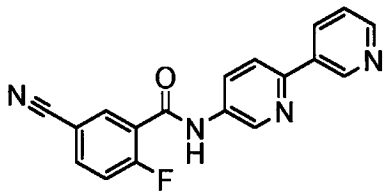


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,21 (с, 1H), 8,70 (м, 3H), 8,30 (д, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,902; m/z 334,8 (MH^+).

<u>Пример 9</u>: N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамид

<u>(с использованием промежуточных соединений 2 и 10)</u>

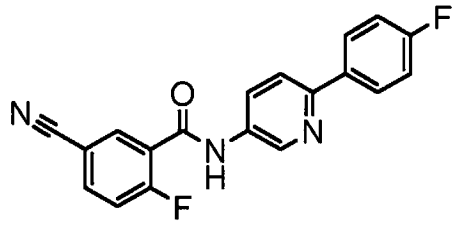


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,96 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,30 (м, 2H), 8,13 (дд, 2H), 7,66 (т, 1H), 7,52 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,759; m/z 318,8 (MH^+).

Пример 10: 5-циано-2-фтор-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 6)

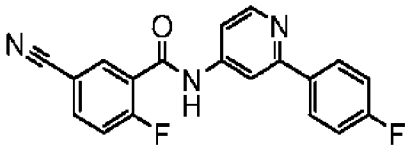


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,90 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,14 (тд, 3H), 8,01 (д, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,31 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,816; m/z 335,8 (MH^+).

Пример 11: 5-циано-2-фтор-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 4)

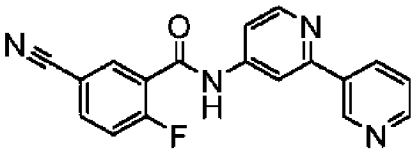


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,04 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,04 (дд, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,35 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,724; m/z 335,8 (MH^+).

Пример 12: N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 9)

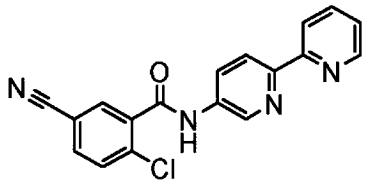


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,10 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 8,66 (д, 2H), 8,32 (т, 2H), 8,24 (д, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,55 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,756; m/z 318,9 (MH^+).

Пример 13:N-([2,2'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 23)

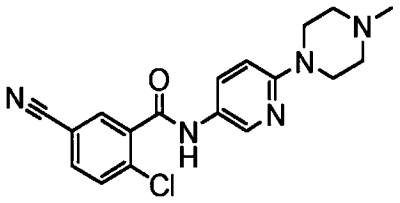


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,04 (с, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (д, 2H), 8,30 (дд, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,94 (тд, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,229; m/z 334,8 (MH^+).

Пример 14: 2-хлор-5-циано-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 18)

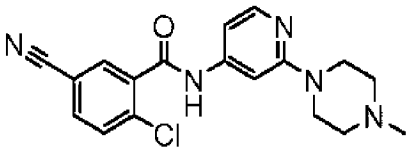


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,47 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 3,44 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 2,21 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,618; m/z 355,9 (MH^+).

Пример 15: 2-хлор-5-циано-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 17)

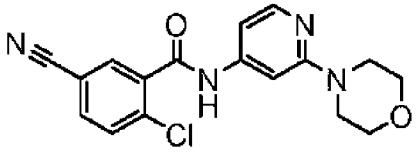


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,74 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,44 (д, 4H), 2,40 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,776; m/z 355,8 (MH^+).

Пример 16: 2-хлор-5-циано-N-(2-морфолинопиридин-4-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 15)

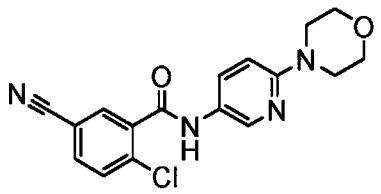


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,93 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,72 (с, 4H), 3,43 (с, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,938; m/z 342,8 (MH^+).

Пример 17: 2-хлор-5-циано-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 16)

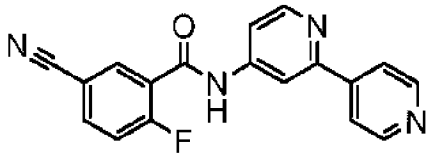


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,50 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 3,70 (м, 4H), 3,40 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,774; m/z 342,8 (MH^+).

Пример 18: N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 7)

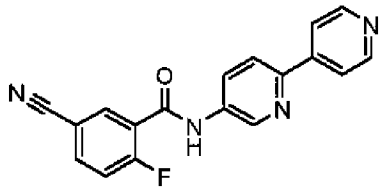


H^1-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,14 (с, 1H), 8,71 (дд, 3H), 8,33 (с, 2H), 8,18 (д, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,76 (д, 1H), 7,67 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: 3,811; m/z 319,0 (MH^+).

Пример 19: N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 8)

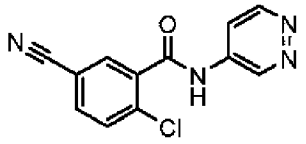


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,02 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,69 (д, 2H), 8,33 (дд, 2H), 8,19 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,66 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,829; m/z 319,0 (MH^+).

Пример 20: 2-хлор-5-циано-N-(пиридазин-4-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 1 и 30)

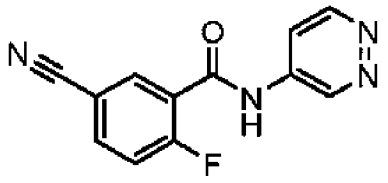


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,31 (с, 1H), 9,36 (д, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,149; m/z 259,0 (MH^+).

Пример 21: 5-циано-2-фтор-N-(пиридазин-4-ил)бензамид

(с использованием промежуточных соединений 2 и 30)

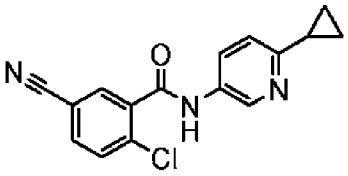


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=11,23 (с, 1H), 9,39 (м, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,67 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,958; m/z 243,0 (MH^+).

Пример 22: 2-хлор-5-циано-N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензамид

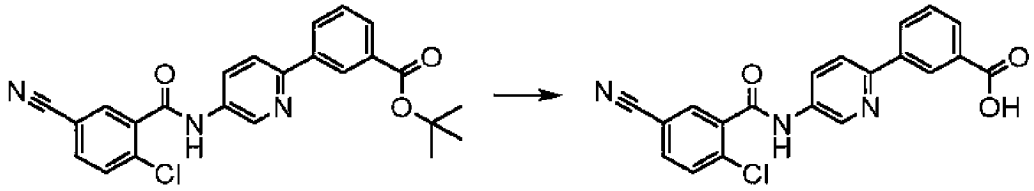
(с использованием промежуточных соединений 1 и 25)



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,73 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 2,08 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,88 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,239; m/z 296,1 (MH^+).

Пример 23: 3-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойная кислота



К раствору 76 мг (0,175 ммоль) трет-бутил-3-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 28) в 2 мл сухого ДХМ добавляют 0,3 мл (3,5 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают ТГФ и метанолом и фильтруют. Фильтрат очищают колоночной хроматографией (CombiFlash, ДХМ/MeOH) с получением целевого производного карбоновой кислоты (22,3 мг, 33,7%).

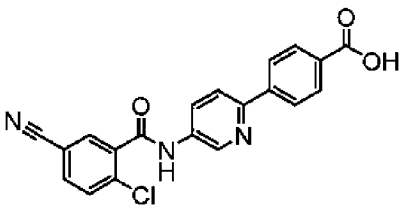
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=13,11 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,30 (м, 3H), 8,09 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,62 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,991; m/z 378,0 (MH^+).

Соединение представленного далее примера синтезируют в соответствии с методикой примера 23, исходя из соответствующих замещенных хлорангидридов и аминов бензойной кислоты.

Пример 24: 4-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойная кислота

(с использованием промежуточного соединения 29)

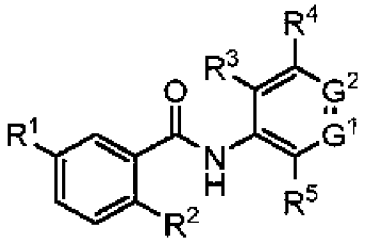


^{1}H-ЯМР 400 МГц, ДМСО-d_6): δ =13,05 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,30 (дд, 2H), 8,20 (д, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,05 (д, 3H), 7,86 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,899; m/z 378,0 (MH^+).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где

- R^2 выбран из атомов Cl и F;

- R^1 представляет собой цианогруппу;

- G^1 и G^2 независимо представляют собой группу, выбранную из атома N и $-CR^9$, где G^1 и G^2 одновременно не являются CR^9;

- R^9 независимо выбран из группы, состоящей из:

a) пяти- или шестичленного гетероарильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, группы -COOH, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкоксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_3 галогеналкильной группы, C_3-C_4 циклоалкила и C_3-C_4 циклоалкокси;

b) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, цианогруппы, группы -COOH, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкоксигруппы, линейной или разветвленной C_1-C_3 галогеналкильной группы, C_3-C_4 циклоалкила, C_3-C_4 циклоалкокси;

c) пяти- или шестичленного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего в цикле один или два гетероатома, выбранных из атомов N и O, где гетероцикл является необязательно замещенным группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_4 циклоалкильной группы; и

d) -C_3-C_6 циклоалкильной группы;

- R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, линейной или разветвленной C_1-C_3 алкильной группы, C_3-C_4 циклоалкильной группы и цианогруппы;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода и атома галогена.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, в котором R^3, R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором G^1 представляет собой атом N; и G^2 представляет собой группу $-CR^9$, где R^9 выбран из:

a) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и группы -COOH;

b) пиридильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы;

c) морфолинильной и пиперазинильной группы, необязательно замещенной группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_6 циклоалкильной группы.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором G^2 представляет собой атом N; и G^1 представляет собой группу -CR^9, где R^9 выбран из:

a) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и группы -COOH;

b) пиридинильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы;

c) морфолинильной и пиперазинильной групп, необязательно замещенных группой, выбранной из C_1-C_3 алкильной группы и C_3-C_6 циклоалкильной группы.

6. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода; G^1 представляет собой атом N; и G^2 представляет группу -CR^9, где R^9 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, группы -COOH и цианогруппы.

7. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода; G^1 представляет собой атом N; и G^2 представляет собой группу -CR^9, где R^9 представляет собой пиридильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы.

8. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой цианогруппу; R^3, R^4 и R^5 независимо представляют собой атом водорода; G^2 представляет собой атом N; G^1 представляет собой группу -CR^9, где R^9 выбран из:

c) фенильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, группы -COOH и цианогруппы;

d) пиридильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и цианогруппы.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой одно из:

2-хлор-5-циано-N-(2-фенилпиридин-4-ил)бензамида,

2-хлор-5-циано-N-(6-фенилпиридин-3-ил)бензамида,

2-хлор-5-циано-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамида,

2-хлор-5-циано-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамида,

N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамида,

N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамида,

N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамида,

N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-2-хлор-5-цианобензамида,

N-([2,3'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамида,
5-циано-2-фтор-N-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)бензамида,
5-циано-2-фтор-N-(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)бензамида,
N-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамида,
N-([2,2'-бипиридин]-5-ил)-2-хлор-5-цианобензамида,
2-хлор-5-циано-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамида,
2-хлор-5-циано-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)бензамида,
2-хлор-5-циано-N-(2-морфолинопиридин-4-ил)бензамида,
2-хлор-5-циано-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)бензамида,
N-([2,4'-бипиридин]-4-ил)-5-циано-2-фторбензамида,
N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-5-циано-2-фторбензамида,
2-хлор-5-циано-N-(пиридазин-4-ил)бензамида,
5-циано-2-фтор-N-(пиридазин-4-ил)бензамида,
2-хлор-5-циано-N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензамида,
3-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойной кислоты,
4-(5-(2-хлор-5-цианобензамидо)пиридин-2-ил)бензойной кислоты,
и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении или предотвращении заболеваний или патологических состояний, которые можно облегчить модуляцией PPAR-гамма рецептора, где указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушений липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранные из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9, фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель и, необязательно, терапевтически эффективное количество дополнительных химиотерапевтических средств,

противовоспалительных средств, стероидов, иммунотерапевтических средств и других средств, таких как терапевтические антитела.

12. Комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммуносупрессоров, иммунотерапевтических средств, терапевтических антител и модуляторов PPAR, в частности выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, выбранных из ипилимумаба и тремелимумаба; антител против PD1, таких как MDX-1106 (ниволумаб), MK3475 (пембролизумаб), CT-011 (пидилизумаб) и AMP-224; антител против PDL1, выбранных из MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1 105; карбоплатина, кармустина (BCNU), цисплатина, циклофосфамида, этопозида, иринотекана, ломустина (CCNU), метотрексата, прокарбазина, темозоломида и винкристина.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для производства лекарственного средства для применения в лечении или предотвращении заболеваний или патологического состояния, которые можно облегчить модуляцией PPAR-гамма рецептора, где указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушений липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранные из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

14. Способ лечения или предотвращения заболеваний или патологических состояний, которые можно облегчить модуляцией PPAR-гамма рецептора, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-9, где указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, выбранного из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичка,

уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга или гематопоэтического рака, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза; метаболических заболеваний, выбранных из остеопороза, рахита, артроза, ожирения, сахарного диабета I типа и II типа, нарушения липидного обмена, панкреатита, нарушения метаболизма глюкозы, диабетической невропатии, диабетических осложнений, гиперурикемии; воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кожи, выбранные из псориаза, атопического дерматита, экземы, обыкновенных угрей, других дерматитов и зуда; легочных заболеваний, выбранных из астмы и хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунного заболевания; нейродегенеративного заболевания, выбранного из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из атеросклероза, окклюзионных заболеваний вен и артерий, рестеноза после инвазивных процедур, кардиомиопатии, фиброза миокарда, застойной сердечной недостаточности, ангиогенеза и неоваскуляризации при опухолевых заболеваниях и заболеваниях почек.

По доверенности