

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890903 (13) A9

(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 A1)
исправления в описании

(48) Дата публикации исправления
2021.11.10, Бюллетень №11'2021

(43) Дата публикации заявки
2019.02.28

(22) Дата подачи заявки
2005.09.02

(51) Int. Cl. C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИЛОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ БЕЛКОМ
HEDGEHOG, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ
РАКА И ИНГИБИРОВАНИЙ АНГИОГЕНЕЗА И СИГНАЛЬНОГО ПУТИ HEDGEHOG В
КЛЕТКАХ НА ИХ ОСНОВЕ**

(31) 60/607,367

(32) 2004.09.02

(33) US

(62) 201100604; 2005.09.02

(71) Заявитель:
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК.; КЬЮРИС,
ИНК. (US)

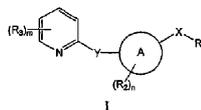
(72) Изобретатель:

Бао Лян, Ван Шумэй, Гунцнер
Джанет, Дайна Майкл, Кастанедо
Джорджетт, Лалонд Ребекка, Малески
Кимберли, Рейнолдс Марк, Сатерлин
Даниэл, Стэнли Марк, Сэвидж Скотт
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение направлено на новые ингибиторы передачи сигналов hedgehog, полезные в качестве терапевтических агентов для лечения онкологических заболеваний, где соединения соответствуют общей формуле I



причем А, X, Y, R₁, R₂, R₃, m и n описаны в настоящей заявке.

A9

201890903

201890903

A9

5 **СОЕДИНЕНИЯ 2-(2-ГАЛОГЕН-4-АМИНОФЕНИЛ)ПИРИДИНОВЫХ
ИНГИБИТОРОВ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ БЕЛКОМ HEDGEHOГ
(ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБЫ
ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ИНГИБИРОВАНИЙ АНГИОГЕНЕЗА И СИГНАЛЬНОГО
ПУТИ HEDGEHOГ В КЛЕТКАХ НА ИХ ОСНОВЕ**

Область техники, к которой относится изобретение

10 Настоящее изобретение направлено на органические соединения, полезные при
лечении и/или профилактике у млекопитающих, в особенности на пиридиловые
соединения, которые ингибируют сигнальный путь hedgehog и могут быть полезны для
лечения гиперпролиферативных заболеваний и болезней, опосредуемых процессом
ангиогенеза.

15

Уровень техники

Протеин hedgehog (Hh) впервые обнаружили у мушек *Drosophila melanogaster*.
Соответствующий ген обеспечивал поляризацию сегментов и участвовал в
эмбриональном паттернировании (Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-
20 282 (1984)). Три обнаруженных у дрозофил ортолога белка hedgehog (Sonic - звуковой,
Desert - пустынный и Indian - индийский) были затем найдены у всех позвоночных,
включая рыб, птиц и млекопитающих. Белок desert hedgehog (Dhh) экспрессируется в
основном в яичках, причем это происходит как в мышечных эмбрионах, так и у взрослых
грызунов и людей; Indian hedgehog (Ihh) участвует в развитии костной ткани на этапе
25 эмбриогенеза и в образовании костей у взрослых; наконец, Sonic hedgehog (Shh) в
большом количестве экспрессируется в хорде и вентральной пластине при развитии
эмбрионов позвоночных. Эксперименты с животной тканью, культивируемой *in vitro*, а
также эктопическая экспрессия Shh в трансгенных животных показали, что Shh играет
ключевую роль в паттернировании нейрональной трубки (Echelard et al., там же; Ericson
30 et al., Cell. 81: 747-56 (1995); Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75,
1432-44 (1993); Riddle et al., Cell. 75:1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81:445-55(1995);
Hynes et al., Neuron 19: 15-26(1997)). Hh принимает также участие в развитии конечностей
(Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993); Lauffer et al., Cell 79, 993- 1003 (1994)), сомитов

(Fan and Tessier-Lavigne, *Cell* 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., *Cell* 79: 1165- 73(1994)), легких (Bellusci et al., *Develop.* 124: 53-63 (1997) и кожи (Oro et al., *Science* 276: 817-21 (1997)). Белки Ihh и Dhh также принимают участие в развитии клеток костей, кишечника и зародышевых клеток (Apelqvist et al., *Curr. Biol.* 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., *Dev. Suppl.* 5 124: 53-63(1997); Bitgood et al., *Curr. Biol.* 6: 298-304 (1996); Roberts et al., *Development* 121: 3163-74 (1995)).

Человеческий SHh синтезируется в виде белка-предшественника размером 45 кДа, после автокаталитического расщепления которого образуется 20 кДа N-терминальный фрагмент, отвечающий за нормальную сигнальную активность hedgehog, и 25 кДа C- 10 терминальный фрагмент, отвечающий за процесс дальнейшей модификации, при которой N-терминальный фрагмент конъюгируется с холестерином (Lee, J.J., et al. (1994) *Science* 266, 1528-1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), *Mol. Cell Biol.* 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) *Nature* 374, 363-366). N-терминальный фрагмент состоит из аминокислотных остатков 24-197 последовательности белка-предшественника; он поддерживает связь с 15 мембраной с помощью прикрепляемого к C-концу холестерина (Porter, J.A., et al. (1996) *Science* 274, 255-258; Porter, J.A., et al. (1995) *Cell* 86, 21-34). Конъюгация с холестерином отвечает за тканевую локализацию сигнала hedgehog.

Полагают, что на поверхности клетки сигнал Hh передается на протеин Patched (Ptc), состоящий из 12 трансмембранных доменов (Hooper and Scott, *Cell* 59: 751-65 (1989); 20 Nakano et al., *Nature* 341: 508-13 (1989)) и рецептор Smoothed (Smo), сопряженный с G-белком (Alcedo et al., *Cell* 86: 221-232 (1996); van den Heuvel and Ingham, *Nature* 382: 547-551 (1996)). В соответствии с моделью, поддерживаемой данными генетических и биохимических исследований, Ptc и Smo входят в состав многокомпонентного рецепторного комплекса (Chen and Struhl, *Cell.* 87: 553-63 (1996); Marigo et al., *Nature* 384: 25 176-9 (1996); Stone et al., *Nature* 384: 129-34 (1996)). При связывании Hh с Ptc последний ингибирует Smo в меньшей степени, в результате Smo передает сигнал Hh по плазматической мембране. Однако точный механизм, по которому Ptc регулирует активность Smo, до конца еще не выяснен.

Инициированный Smo каскад передачи сигнала приводит к активации факторов 30 транскрипции Gli, которые проникают в ядро, где и контролируют транскрипцию целевых генов. Показано, что Gli влияют на транскрипцию ингибиторов пути Hh, таких как Ptc и Hip1, по принципу отрицательной обратной связи. Это означает, что для правильной

дифференциации клеток и формирования органов необходим тщательный контроль сигнального пути Hh. Неконтролируемая активация последнего связана с различными заболеваниями, особенно головного мозга, кожи и мышц, а также с проблемами ангиогенеза. Дело в том, что показано, что сигнальный путь Hh регулирует пролиферацию

5 клеток у взрослых путем активации таких участвующих в клеточном цикле генов, как циклин D, который вовлечен в переход G1-S. Кроме того, Hh блокирует остановку клеточного цикла, опосредуемого p21, ингибитором циклин-зависимых киназ. Сигнальный путь Hh задействован также в онкологических заболеваниях, индуцируя

10 компоненты пути EGFR (EGF, Her2), участвующие в пролиферации, а также компоненты путей PDGF (PDGF α) и VEGF, участвующие в ангиогенезе. Мутации гена Ptc, приводящие к потере его функций, были обнаружены у больных синдромом невуса базальных клеток basal cell nevus syndrome (BCNS), наследственным заболеванием, характеризующимся множественными карциномами базальных клеток (basal cell carcinomas, BCC). Нарушающие функции Ptc мутации его гена связаны также с более высоким процентом

15 спорадических карцином базальных клеток (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Uden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Полагают, что утрата функции Ptc приводит к неконтролируемой передаче сигнала Smo в карциномах базальных клеток. Аналогично,

20 активирующие Smo мутации были обнаружены в спорадических опухолях BCC (Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)), что подчеркивает роль Smo как сигнальной единицы рецепторного комплекса для SHh.

Были изучены различные ингибиторы передачи сигнала hedgehog, такие как циклопамин (Cyclopamine), природный алкалоид, останавливающий клеточный цикл

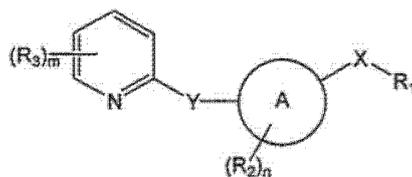
25 при G0-G1 и индуцирующий апоптоз в SCLC. Полагают, что циклопамин ингибирует Smo, связываясь с его пакетом из семи спиралей. Показано, что форсколин (forskolin) ингибирует путь Hh после Smo, активируя протеин киназу A (protein kinase A (PKA)), которая поддерживает факторы транскрипции Gli в неактивном состоянии. Несмотря на открытие этих и других соединений, остается потребность в сильных ингибиторах

30 сигнального пути hedgehog.

Раскрытие изобретения

Один аспект настоящего изобретения направлен на новые ингибиторы сигнального пути

hedgehog, соответствующих общей формуле I



Где:

A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

5 X представляет собой алкилен, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO или $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$;

Y отсутствует или соответствует CHR_4 , O, S, SO , SO_2 или NR_4 ;

R_1 выбран из группы, содержащей алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых может содержать заместители из следующей группы: гидроксил, галоген, amino, карбонил, нитро, циано, ацил, алкил, галоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил, алканоиламин, алкилсульфамоил, алкилсульфонамид, карбоцикл или гетероцикл; где указанные amino, алкил, ацил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил, алканоиламин, алкилсульфамоил, алкилсульфонамид, карбоцикл и гетероцикл также могут содержать заместители из числа аминогруппы, галогена, гидроксила, карбонила, или карбоцикла, или гетероцикла, которые, возможно, содержат заместители, выбранные из группы, содержащей гидроксил, amino, галоген, галоалкил, алкил, алкокси или ацил;

10

15

R_2 представляет собой галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, возможно, замещённые гидроксилом, галогеном, amino, нитро, алкильной, ацильной, алкилсульфонильной или алкокси группами;

20

R_3 представляет собой галоген, гидроксил, карбоксил, алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, алкилсульфинил, алкилсульфонил, карбоцикл или гетероцикл, где каждая из указанных групп алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, алкилсульфинил, алкилсульфонил, карбоцикл и гетероцикл, возможно, содержит заместители из числа гидроксила, галогена, amino, нитро, алкильной, ацильной, алкилсульфонильной или алкоксигрупп;

25

R_4 представляет собой H или алкил;

m находится в интервале 0-3;

n находится в интервале 0-3;

30 а также соли и сольваты указанных соединений.

Другой аспект изобретения направлен на композиции, содержащие соединения формулы I и носитель, разбавитель или наполнитель.

Еще один аспект изобретения направлен на способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

Еще один аспект изобретения направлен на способ ингибирования сигнального пути hedgehog в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с соединением формулы I.

Еще один аспект изобретения направлен на способ лечения заболевания или состояния, связанного с сигнальным путем hedgehog у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы I.

Еще один аспект изобретения направлен на способы получения соединений настоящего изобретения.

15

Осуществление изобретения

Термин "ацил" означает карбонил с заместителем, соответствующий формуле -C(O)-R, где R соответствует H, алкилу, карбоциклу, гетероциклу, карбоциклзамещенному алкилу или гетероциклзамещенному алкилу, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл определены в этой заявке. Ацильные группы включают алканоил (например, ацетил), ароил (например, бензоил) и гетероароил.

Термин "алкил" означает разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную (то есть алкенил, алкинил) алифатическую углеводородную группу, содержащую до 12 атомов углерода, если не указано иначе. При использовании в составе другого термина, например "алкиламино", слово "алкил" предпочтительно означает насыщенную углеводородную цепочку, но охватывает также и ненасыщенные углеводородные цепи, такие как алкениламино и алкиниламино. "Алкилфосфинат" означает -P(O)R-алкильную группу, где R соответствует H, алкилу, карбоцикл-алкилу или гетероцикл-алкилу. К числу предпочтительных алкильных групп относятся метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 2,2-диметилбутил, н-гептил, 3-гептил, 2-метилгексил и подобные. Термины "низший алкил" "C₁-C₄алкил" и "алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода" являются синонимами и взаимозаменяемо используются, обозначая метил, этил, 1-пропил, изопропил, циклопропил, 1-бутил, сек-

бутил или трет-бутил. Если не указано иначе, замещенная алкильная группа может содержать один (предпочтительно), два, три или четыре заместителя, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры таких замещенных алкильных групп включают, но не ограничиваются: цианометил, нитрометил, гидроксиметил, тритилоксиметил, пропионилоксиметил, аминометил, карбоксиметил, карбоксиэтил, карбоксипропил, алкилоксикарбонилметил, аллилоксикарбониламинометил, карбамоилоксиметил, метоксиметил, этоксиметил, третбутоксиметил, ацетоксиметил, хлорометил, бромометил, иодометил, трифторометил, 6-гидроксигексил, 2,4-дихлоро(н-бутил), 2-амино(изопропил), 2-карбамоилоксиэтил и подобные им. В качестве заместителя алкильная группа может содержать карбоциклическую группу. Примеры включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил группы, а также соответствующие -этил, -пропил, -бутил, -пентил, -гексил группы и т.д. Предпочтительными замещенными алкилами являются замещенные метилы, например метильная группа с теми же заместителями, что и "замещенная C_n-C_m-алкильная" группа. Примеры замещенной метильной группы включают такие группы, как гидроксиметил, защищенный гидроксиметил (например, тетрагидропиранилоксиметил), ацетоксиметил, карбамоилоксиметил, трифторометил, хлорометил, карбоксиметил, бромометил и иодометил.

Термины "амидин" или "амидино" означают группу -C(NH)-NRR, где каждая R-группа независимо соответствует H, OH, алкил, алкокси, карбоциклу, гетероциклу, карбоциклзамещенному алкилу или гетероциклзамещенному алкилу; или обе R-группы совместно формируют гетероцикл. Предпочтительным амидином является группа -C(NH)-NH₂.

Термин "амино" соответствует первичным (то есть -NH₂), вторичным (то есть -NRH) и третичным (то есть -NRR) аминам, где R группа независимо соответствует алкилу, карбоциклу (например, арилу), гетероциклу (например, гетероарилу), карбоциклзамещенному алкилу (например, бензилу) или гетероциклзамещенному алкилу, или две R-группы совместно с атомом азота, к которому они прикреплены, составляют гетероцикл. Примерами вторичных и третичных аминов являются алкиламин, диалкиламин, ариламин, диариламин, аралкиламин и диаралкиламин. В качестве конкретных примеров вторичных и третичных аминов можно назвать метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, фениламин, бензиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин и диизопропиламин.

"Амино-защитная группа" здесь означает производную какой-либо группы,

обычно используемой для блокировки или защиты аминогруппы, пока реакция протекает с участием других функциональных групп соединения. Примеры таких защитных групп включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также разнообразные N-гетероатомные производные, которые можно удалить, регенерировав желаемую аминогруппу. Предпочтительными защитными аминогруппами являются Boc, Fmoc и Cbz. Дополнительные примеры таких групп содержатся в книге T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, и T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. Термин "защищенная амина" относится к аминогруппе, замещенной одной или более аминозащитной группой.

Термин "арил" один или в составе другого термина здесь означает карбоциклическую ароматическую группу, конденсированную или нет, содержащую указанное число атомов углерода, или, если их количество не указано, до 14 атомов углерода. Арильные группы включают фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и подобные им (см., например, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]). В конкретном аспекте изобретения арил может означать фенил. Замещенный фенил или замещенный арил соответствует фенильной или арильной группе, содержащей один, два, три, четыре или пять, например 1-2, 1-3 или 1-4, заместителей, выбранных из группы, содержащей, если не указано иначе, галоген (F, Cl, Br, I), гидроксильную, защищенную гидроксильную группу, циано, нитро, алкил (например, C₁-C₆алкил), алкокси (например, C₁-C₆алкокси), бензилокси, карбокси, защищенную карбокси- группу, карбоксиметильную, защищенную карбоксиметильную группу, гидроксиметильную, защищенную гидроксиметильную группу, аминометильную, защищенную аминометильную группу, трифторометил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, гетероциклсульфониламино, гетероцикл, арил, или другие указанные группы. Одна или больше метиновых (CH) и/или метиленовых (CH₂) групп в этих заместителях может, в свою очередь, содержать заместители, выбранные из числа приведенных выше групп. Примеры замещенных фенилов включают, но не ограничиваются, моно- и ди(гало)фенильные группы, такие как 2-хлорофенил, 2-бромфенил, 4-хлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2,5-дихлорофенил, 3,4-дихлорофенил, 3-хлорофенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3,4-дибромфенил, 3-хлоро-4-фторфенил, 2-фторфенил и подобные им; моно- или ди(гидрокси)фенильные

группы, такие как 4-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 2,4-дигидроксифенил, их защищенные гидроксипроизводные и подобные им; нитрофенильные группы, такие как 3- или 4-нитрофенил; цианофенильные группы, например 4-цианофенил; а моно- или ди(низший алкил)фенильные группы, такие как 4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 2-метилфенил, 4-(изопропил)фенил, 4-этилфенил, 3-(н-пропил)фенил и подобные им; моно- или ди(алкокси)фенильные группы, например 3,4-диметоксифенил, 3-метокси-4-бензилоксифенил, 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилоксифенил, 3-этоксифенил, 4-(изопропоксифенил, 4-(трет-бутоксифенил, 3-этоксифенил-4-метоксифенил и подобные им; 3- или 4-трифторометилфенил; моно- или ди- карбоксифенильные или (защищенный карбокси)фенильные группы, такие как 4-карбоксифенил; моно- или ди(гидроксиметил)фенил или (защищенный гидроксиметил)фенильные группы, такие как 3-(защищенный гидроксиметил)фенил или 3,4-ди(гидроксиметил)фенил; моно- или ди(аминометил)фенил или (защищенный аминометил)фенил, такой как 2-(аминометил)фенил или 2,4-(защищенный аминометил)фенил; или моно- или ди(N-(метилсульфониламино))фенил, такой как 3-(N-(метилсульфониламино))фенил. Термин "замещенный фенил" соответствует также дизамещенным фенильным группам с различными заместителями, например 3-метил-4-гидроксифенил, 3-хлоро-4-гидроксифенил, 2-метокси-4-бромфенил, 4-этил-2-гидроксифенил, 3-гидрокси-4-нитрофенил, 2-гидрокси-4-хлорофенил, и подобные им, а также тризамещенным фенильным группам с различными заместителями, например 3-метокси-4-бензилокси-6-метилсульфониламино, 3-метокси-4-бензилокси-6-фенил сульфониламино, и тетразамещенным фенильным группам с различными заместителями, например 3-метокси-4-бензилокси-5-метил-6-фенил сульфониламино. Замещенные фенильные группы включают 2-хлорофенил, 2-аминофенил, 2-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-этоксифенил, 4-бензилоксифенил, 4-метоксифенил, 3-этоксифенил-4-бензилоксифенил, 3,4-диэтоксифенил, 3-метокси-4-бензилоксифенил, 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилоксифенил и 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилокси-6-метилсульфонил аминофенил. Конденсированные арильные циклы также могут содержать любое количество (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из числа указанных выше, причем выбор заместителей происходит так же, как и для замещенных алкильных групп.

Термин "карбамоил" означает аминокарбонил с заместителем, соответствующий формуле $C(O)N(R)_2$, где R означает H, гидроксил, алкокси, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклзамещенный алкил или алкокси, или гетероциклзамещенный

алкил или алкокси, где алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл определены в этой заявке. К числу карбамоильных групп относятся алкиламинокарбонил (например, этиламинокарбонил, Et-NH-CO-), ариламинокарбонил (например, фениламинокарбонил), аралкиламинокарбонил (например, бензоиламинокарбонил), гетероцикламинокарбонил (например, пиперизиниламинокарбонил), и, в особенности, гетероариламинокарбонил (например, пиридиламинокарбонил).

Термины "карбоциклильная группа", "карбоциклическая группа", "карбоцикл" и "карбоцикло" самостоятельно или в составе более сложной группы, такой как карбоциклоалкильная группа, соответствует моно-, би-, или трициклическому ароматическому циклу, содержащему от 3 до 14 атомов углерода (предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода), который может быть насыщенным или ненасыщенным, ароматическим или неароматическим. Предпочтительные насыщенные карбоциклические группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, еще более предпочтительными группами являются циклопропил и циклогексил, причем циклогексил наиболее предпочтителен. Предпочтительными ненасыщенными карбоциклами являются ароматические группы, определенные ранее, из них наиболее предпочтительным является фенил. Термины "замещенный карбоциклил", "замещенный карбоцикл" и "замещенная карбоциклогруппа", если не указано иначе, означает эти группы, содержащие такие же заместители, что и в "замещенных алкилах".

"Карбокси-защитная группа" здесь означает одну из сложноэфирных производных группы карбоновой кислоты, обычно используемую для блокады или защиты этой группы, пока реакция протекает с участием других функциональных групп соединения. Примеры таких защитных групп включают 4-нитробензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилendioксибензил, бензгидрил, 4,4'-диметоксибензгидрил, 2,2',4,4'-тетраметоксибензгидрил, алкилы, такие как трет-бутил или трет-амил, тритил, 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4',4"-триметокситритил, 2-фенилпроп-2-ил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, фенацил, 2,2,2-трихлорэтил, бета-(триметилсилил)этил, бета-(ди(н-бутил)метилсилил)этил, п-толуолсульфонилэтил, 4-нитробензилсульфонилэтил, аллил, циннамил, 1-(триметилсилилметил)проп-1-ен-3-ил, и подобные структуры. Выбор конкретной разновидности карбоксизащитной группы не критичен до тех пор, пока дериватизированная карбоновая кислота сохраняет стабильность в условиях последующих реакций по другим положениям молекулы, и в

соответствующий момент защита может быть снята без повреждения остальной части молекулы. В особенности, важно не подвергать карбоксизащищенную молекулу действию сильных нуклеофильных оснований, таких как гидроксид лития или NaOH, а также не помещать ее в восстановительную среду, содержащую высокоактивные гидриды металлов, такие как LiAlH₄ (подобных жестких условий для снятия защиты следует избегать также при снятии аминозащитных и гидроксизащитных групп, это будет описано ниже). Предпочтительными карбоксизащитными группами являются алкильные (например, метил, этил, трет-бутил), аллильные, бензильные и паранитробензильные группы. Для защиты карбоксильных заместителей можно использовать также похожие карбоксизащитные группы, применяемые при работе с цефалоспорином, пенициллином и пептидами. Другие примеры таких групп представлены в работах T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, глава 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, глава 5 и T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley и Sons, New York, NY, 1981, глава 5. Термин "защищенная карбоксигруппа" означает карбоксигруппу, содержащую в качестве заместителя одну из описанных выше карбоксизащитных групп.

Термин "гуанидин" означает группу -NH-C(NH)-NHR, где R представляет собой H, алкил, карбо-цикл, гетероцикл, карбоциклзамещенный алкил или гетероциклзамещенный алкил. Примером гуанидиновой группы является -NH-C(NH)-NH₂.

Термины "гетероциклическая группа", "гетероциклический", "гетероцикл", "гетероциклический", или "гетероцикло", используемые самостоятельно или в составе более сложной группы, такой как гетероциклоалкильная группа, используются взаимозаменяемо и соответствуют любому моно-, би-, или три-циклическому, насыщенному или ненасыщенному, ароматическому (гетероарил) или неароматическому циклу, содержащему указанное количество атомов, обычно, от 5 до 14, причем в цикл входят атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом (азот, сера или кислород), предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов. Термин "гетероциклосульфони́л" соответствует -SO₂-гетероциклической группе; "гетероциклосульфони́л" соответствует -SO-гетероциклической группе. Как правило, пятичленный цикл содержит от 0 до 2 двойных связей, 6- или 7-членные циклы содержат от 0 до 3 двойных связей, гетероатомы азота или серы могут быть окислены (например, до SO, SO₂), любой гетероатом азота может быть кватернизован. Предпочтительные неароматические гетероциклы включают морфолинил

(морфолино), пирролидинил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2Н-пиранил, тетрагидропиранил, тиранил, тиэтанил, тетрагидротизетанил, азиридирил, азетидинил, 1-метил-2-пирролил, пиперазинил и пиперидинил. Термин "гетероциклоалкильная" группа означает гетероциклическую

5 группу, как описано выше, ковалентно связанную с алкильной группой, также описанной выше. Предпочтительные пятичленные гетероциклы, содержащие атомы серы или кислорода и от одного до трех атомов азота, включают тиазолил, в особенности тиазол-2-ил и тиазол-2-ил N-оксид, тиадиазолил, в особенности 1,3,4-тиадиазол-5-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил, оксазолил, предпочтительно оксазол-2-ил, и оксадиазолил, такой как 1,3,4-

10 оксадиазол-5-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил. Предпочтительные 5-членные гетероциклы, содержащие от 2 до 4 атомов азота, включают имидазолил, предпочтительно имидазол-2-ил; триазолил, предпочтительно 1,3,4-триазол-5-ил; 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-5-ил и тетразолил, предпочтительно 1Н-тетразол-5-ил. Предпочтительными бензоконденсированными 5-членными гетероциклами являются бензоксазол-2-ил,

15 бензтиазол-2-ил и бензимидазол-2-ил. Предпочтительные 6-членные гетероциклы содержат от одного до трех атомов азота и, возможно, атом серы или кислорода, например это пиридил, такой как пирид-2-ил, пирид-3-ил, и пирид-4-ил; пиримидил, предпочтительно пиримид-2-ил и пиримид-4-ил; триазинил, предпочтительно 1,3,4-триазин-2-ил и 1,3,5-триазин-4-ил; пиридазинил, в особенности пиридазин-3-ил, и пиразинил. Предпочтительными группами являются пиридин N-оксиды и пиридазине N-

20 оксиды, а также пиридил, пиримид-2-ил, пиримид-4-ил, пиридазинил и 1,3,4-триазин-2-ил. Заместители, возможно, замещенных гетероциклов и дополнительные примеры описанных выше 5- и 6-членных циклических систем содержатся в работе W. Druckheimer et al., патент США № 4278793.

25 Термин "гетероарил", используемый самостоятельно или в составе более сложной группы, такой как гетероаралкильная группа, означает любую моно-, би- или трициклическую ароматическую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, выбранных из числа азота, кислорода или серы, причем предпочтительно, чтобы по меньшей мере один из этих гетероатомов представлял собой азот (Lang's Handbook of

30 Chemistry, supra). В данное определение входят любые бициклические группы, в которых один из описанных выше гетероарильных циклов конденсирован с бензольным циклом. Предпочтительны такие гетероарилы, в которых гетероатомом является азот или кислород. Приведенные далее циклические системы являются примерами гетероарильных (замещенных или незамещенных) групп, все они обозначаются термином "гетероарил":

тиенил, фурил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, тетразолил, тиатриазолил, оксатриазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, тиазинил, оксазинил, триазинил, тиadiaзинил, оксадиазинил, дитиазинил, диоксазинил, оксатиазинил, тетразинил, 5 тиатриазинил, оксатриазинил, дитиadiaзинил, имидазолинил, дигидропиримидил, тетрагидропиримидил, тетраоло[1,5-b]пиридазинил и пуринил, а также такие бензоконденсированные производные, как, например, бензоксазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил и индолил. Особо предпочтительными представителями группы гетероариллов являются 1,3-тиазол-2-ил, 4-10 (карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, натриевая соль 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ила, 1,2,4-тиadiaзол-5-ил, 3-метил-1,2,4-тиadiaзол-5-ил, 1,3,4-триазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 2-гидрокси-1,3,4-триазол-5-ил, натриевая соль 2-карбокси-4-метил-1,3,4-триазол-5-ила, 2-карбокси-4-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3,4-оксадиазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-оксадиазол-5-ил, 2-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил, 15 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3,4-тиadiaзол-5-ил, 2-тиол-1,3,4-тиadiaзол-5-ил, 2-(метилтио)-1,3,4-тиadiaзол-5-ил, 2-амино-1,3,4-тиadiaзол-5-ил, 1H-тетразол-5-ил, 1-метил-1H-тетразол-5-ил, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1H-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ил, натриевая соль 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ила, 1-(метилсульфоная кислота)-1H-тетразол-5-ил, натриевая соль 1-(метилсульфоная кислота)-1H-тетразол-5-ила, 2-метил-1H-тетразол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1,2,3-триазол-5-ил, 2-метил-1,2,3-триазол-5-ил, 4-метил-1,2,3-триазол-5-ил, пирид-2-ил N-оксид, 6-метокси-2-(N-оксид)-пиридаз-3-ил, 6-гидроксипиридаз-3-ил, 1-метилпирид-2-ил, 1-метилпирид-4-ил, 2-гидроксипиримид-4-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метилазтриазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(формилметил)-5,6-диоксоазтриазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-25 гидроксиязтриазин-3-ил, натриевая соль 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидроксиязтриазин-3-ила, натриевая соль 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метилазтриазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метилазтриазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-метокси-2-метилазтриазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксоазтриазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-2-метилазтриазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-2,6-диметилазтриазин-3-ил, тетраоло[1,5-b]пиридазин-6- или 8-30 аминотетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил. Альтернативная группа "гетероариллов" включает 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, натриевую соль 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ила, 1,3,4-триазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 1H-тетразол-5-ил, 1-метил-1H-тетразол-5-ил, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1H-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ил, натриевую соль 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-ила, 1-

(метилсульфоновая кислота)-1H-тетразол-5-ил, натриевую соль 1-(метилсульфоновая кислота)-1H-тетразол-5-ила, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метилазтриазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(2-формилметил)-5,6-диоксоазтриазин-3-ил, натриевую соль 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метилазтриазин-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метилазтриазин-3-ил, тетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил и 8-аминотетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил.

Термин "гидроксизащитная группа" здесь означает производное гидроксигруппы, обычно используемое для блокады или защиты этой группы, пока реакция протекает с участием других функциональных групп соединения. Примеры таких защитных групп включают тетрагидропиранилокси, бензоил, ацетокси, карбамоилокси, бензил и силилэфирную (например, TBS, TBDPS) группы. Дополнительные примеры таких защитных групп содержатся в работах T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, главы 2-3; E. Haslam, "Protective группы in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, глава 5, и T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. Термин "защищенная гидроксигруппа" означает гидроксигруппу, содержащую в качестве заместителя одну из описанных выше гидроксизащитных групп.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения как кислот, так и оснований. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты означает такую соль, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства свободного основания и не является нежелательной в биологическом или каком-либо другом смысле. Для ее образования используют неорганические кислоты, такие как соляная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная, карбоновые кислоты и т.д., или органические кислоты, выбранные из классов алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоциклических и сульфоновых органических кислот. Например, это могут быть следующие органические кислоты: муравьиная, уксусная, пропионовая, гликолевая, глюконовая, молочная, пировиноградная, щавелевая, яблочная, малеиновая, малоновая, янтарная, фумаровая, винная, лимонная, аспарагиновая, аскорбиновая, глутаминовая, антралиловая, бензойная, коричная, миндальная, эмбоновая, фенилуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, паратолуолсульфоновая, салициловая кислота и т.д.

К числу фармацевтически приемлемых солей присоединения основания относятся соли, полученные из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития,

аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.д. Особо предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая
5 природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, ТЕА, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин,
10 полиаминовые смолы и подобные им. Особо предпочтительными органическими нетоксичными основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметамин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Термин "фосфинат" означает $-P(O)R-OR$, где каждый R независимо выбран из следующей группы: H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или
15 гетероциклоалкил. Примерами фосфинатных групп являются алкилфосфинат (то есть $-P(O)R-O-алкил$), например $-P(O)Me-OEt$.

"Сульфоамил" означает $-SO_2-N(R)_2$, где каждая группа R независимо выбрана из следующей группы: H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил. Конкретными сульфоамильными группами являются алкилсульфоамил,
20 например метилсульфоамил ($-SO_2-NHMe$); арилсульфоамил, например фенилсульфоамил; аралкилсульфоамил, например бензилсульфоамил.

"Сульфинил" означает $-SO-R$, где R представляет собой алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил. Конкретными сульфинильными группами являются алкилсульфинил (то есть $-SO-алкил$), например метилсульфинил;
25 арилсульфинил (то есть $-SO-арил$), например фенилсульфинил; аралкилсульфинил, например бензилсульфинил.

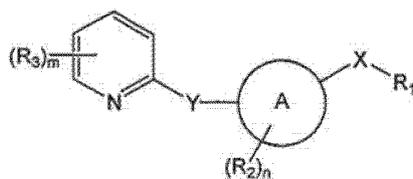
"Сульфонамид" означает $-NR-SO_2-R$, где R независимо выбраны из группы, содержащей H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, карбоцикл или гетероцикл. Конкретными сульфонамидными группами являются
30 алкилсульфонамид (то есть $-NH-SO_2-алкил$), например метилсульфонамид; арилсульфонамид (то есть $-NH-SO_2-арил$), например фенилсульфонамид; аралкилсульфонамид, например бензилсульфонамид.

Термин "сульфонил" означает $-SO_2-R$, где R представляет собой алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклоалкил или гетероциклоалкил. Конкретными сульфониальными

группами являются алкилсульфонил (то есть $-SO_2$ -алкил), например метилсульфонил; арилсульфонил, например фенилсульфонил; аралкилсульфонил, например бензилсульфонил.

Фраза "а также их соли и сольваты" в настоящем изобретении означает, что соединения настоящего изобретения могут существовать в форме соли или смеси солей, а также в форме сольватов. Например, соединение настоящего изобретения может существовать исключительно в виде одной конкретной солевой или сольватной формы, а может представлять собой смесь двух или более солевых или сольватных форм.

Настоящее изобретение направлено на новые соединения общей формулы I

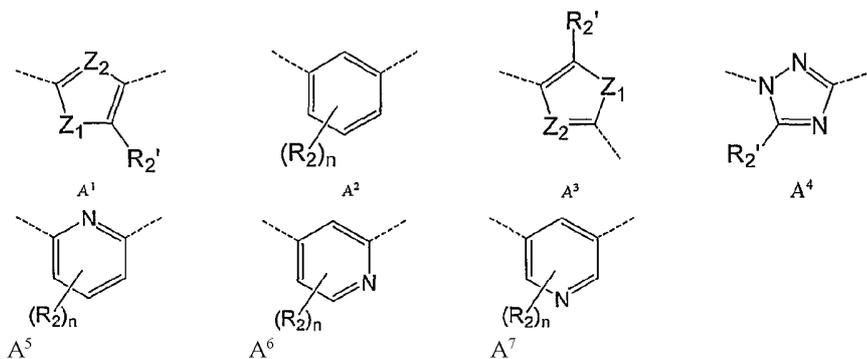


10

где A, X, Y, R₁, R₂ и R₃ описаны далее; A представляет собой карбоцикл или гетероцикл, замещенный от 0 до 3 (например, n = 0-3) группами R₂, выбранными из группы, содержащей галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, каждый из которых может содержать заместители из числа гидроксильной, amino, нитро, алкильной, ацильной, алкилсульфонильной или алкокси групп, а также галогенов. В конкретной реализации A представляет собой, возможно, замещенный арил или гетероарил. В конкретной реализации A представляет собой, возможно, замещенный бензол, тиофен, триазол, имидазол, пиррол, N-алкил пиррол, пиридин, пиразол или N-алкил пиразол. В конкретной реализации A представляет собой цикл, выбранный из группы, содержащей A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ и A⁷:

15

20

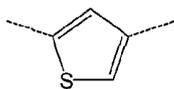
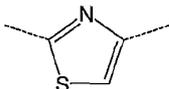
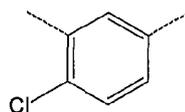
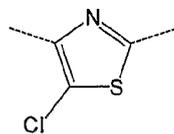
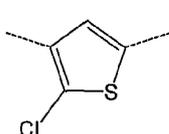
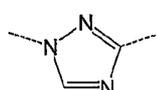


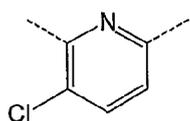
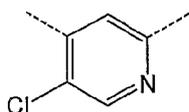
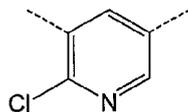
25

Где Z₁ - O, S или NR₅, где R₅ представляет собой H или алкил; Z₂ представляет собой CH, CR₂ или N; R₂ выбран из группы, содержащей галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, причем каждый из этих заместителей может также содержать заместители из числа гидроксильных групп, галогенов, amino, нитро, алкил-, ацил-, алкилсульфонил- или

- алкокси-групп; R_2 выбран из группы, содержащей H, галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, причем каждый из этих заместителей может также содержать заместители из числа гидроксильных групп, галогенов, amino-, нитро-, алкил-, ацил-, алкилсульфонил- или алкокси-групп; и n находится в интервале от 0 до 3. В соответствии с конкретным аспектом
- 5 изобретения, А представляет собой цикл формулы A^1 . В соответствии с другим аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где Z_1 представляет собой S, и Z_2 - CH или N. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где Z_1 представляет собой S, и Z_2 - CH, то есть, тиофен. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где Z_1 представляет собой S, и Z_2 - N, то есть, тиазол.
- 10 В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где R_2 соответствует H. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где R_2 соответствует метильной группе. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^2 . В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^1 , где R_2 может отсутствовать, то есть $n=0$. В соответствии с еще одним аспектом, $n=1$, а R_2 - это Cl. В соответствии с еще одним аспектом,
- 15 А представляет собой цикл формулы A^3 . В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^3 , где Z_1 соответствует S, а Z_2 - N, то есть, тиазол. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^3 , где Z_1 соответствует S, Z_2 - N, а R_2 - Cl. В соответствии с еще одним аспектом, А представляет собой цикл формулы A^3 , где Z_1 соответствует S, Z_2 - CH (то есть, тиофен), а R_2 - Cl.
- 20

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл A^{1a} , A^{1b} , A^{2a} , A^{3a} , A^{3b} , A^{4a} , A^{5a} , A^{6a} , A^{7a} .

 A^{1a}  A^{1b}  A^{2a}  A^{3a}  A^{3b}  A^{4a}

A^{5a}A^{6a}A^{7a}

В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{1a}. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{1b}. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{2a}. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{3a}. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{3b}. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, А представляет собой цикл формулы A^{4a}.

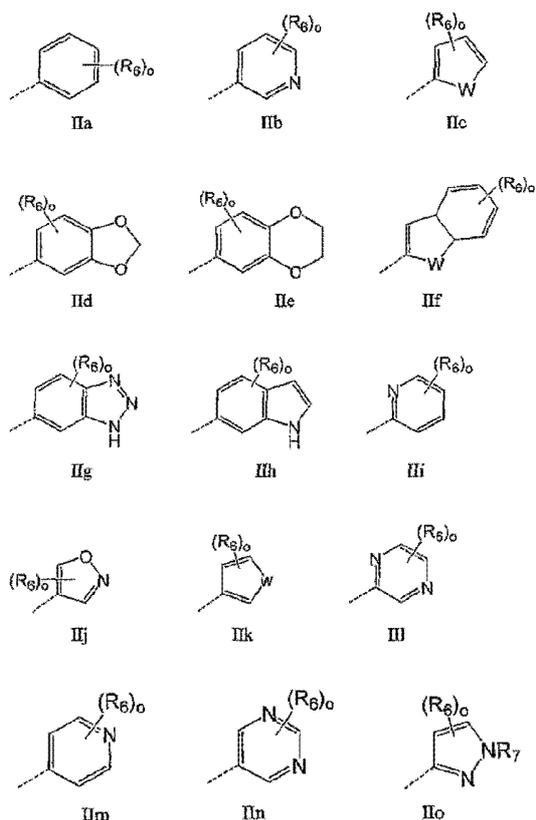
Х представляет собой алкилен, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO или NR₄PO(OH), где R₄ соответствует Н или алкилу. В соответствии с одним конкретным аспектом изобретения, Х представляет собой NR₄C(O), и он формирует амидную связь между циклом А и R₁. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, Х представляет собой N₄C(S), и он формирует тиоамидную связь между циклом А и R₁. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, Х представляет собой NR₄C(O)NH, формирующий связь через мочевины между циклом А и R₁. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, Х представляет собой NR₄C(S)NH, который совместно с NR₂ формирует связь через тиомочевину между циклом А и R₁. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, Х представляет собой группу N(C(O)R₁)C(O) то есть, азот с двумя группами - C(O)R₁.

Y может отсутствовать, или представляет собой CHR₄, O, S, SO, SO₂ или NR₄, где R₄ соответствует сделанному ранее определению. В соответствии с одним конкретным аспектом изобретения, Y представляет собой CHR₄. В соответствии с другим аспектом изобретения, Y представляет собой NR₄. В соответствии с другим аспектом изобретения, Y представляет собой O. В соответствии с другим аспектом изобретения, Y представляет собой S. В соответствии с другим аспектом изобретения, Y представляет собой SO. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, Y представляет собой SO₂. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, Y отсутствует, то есть, цикл А непосредственно соединен с пиридиновым циклом по второму положению.

R₁ выбран из группы, содержащей алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых может содержать заместители, выбранные из числа следующих: гидроксил, галоген, amino, карбоксил, амидино, гуанидино, карбонил (то есть=O), нитро, циано, ацил, алкил, галоалкил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамоил, сульфонамид, карбоцикл или гетероцикл; где названные amino, амидино, алкил, ацил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамоил, сульфонамид, карбоцикл и гетероцикл также могут содержать заместители из следующей группы: галоген, галоалкил, гидроксил, карбоксил, карбонил или amino, алкил, алкокси, ацил, сульфонил, сульфинил, фосфинат, карбоцикл или гетероцикл, возможно, замещенные гидроксилом, карбоксилом, карбонилом, amino, галогеном, галоалкилом, алкилом, алкокси, алкилтио, сульфонилом, сульфинилом, ацилом, карбоциклом или гетероциклом.

В соответствии с другим аспектом изобретения R₁ выбран из группы, содержащей алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых может содержать заместители, выбранные из числа следующих: гидроксил, галоген, amino, карбонил, нитро, циано, ацил, алкил, галоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил (то есть -CONR- алкил, где R представляет собой H или алкил), алканоиламин (то есть -NRCO- алкил, где R соответствует H или алкилу), алкилсульфоамоил (то есть -SO₂NR- алкил, где R соответствует H или алкилу), алкилсульфонамид (то есть -NR-SO₂-алкил, где R представляет собой H или алкил), карбоцикл или гетероцикл; где названные amino, алкил, ацил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил, алканоиламин, алкилсульфоамоил, алкилсульфонамид, карбоцикл и гетероцикл могут также содержать заместители, выбранные из группы, содержащей amino, галоген, гидроксил, карбонил, или карбоцикл или гетероцикл, возможно, замещенные гидроксилом, amino, галогеном, галоалкилом, алкилом, алкокси или ацилом.

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R₁ представляет собой, возможно, замещенный арил или гетероарил. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R₁ представляет собой, возможно, замещенную фенильную группу. В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R₁ соответствует, возможно, замещенной пиридиновой группе. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R₁ соответствует формулам II, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, IIl, IIm, IIn или IIo:



где W представляет собой O, S или NR₇; где R₇ представляет собой H, алкил, ацил, карбоцикл или гетероцикл, причем названные алкил, ацил, карбоцикл и гетероцикл могут
 5 содержать заместители из числа 1-3 amino, галогена, гидроксила и галоалкила; o находится в интервале 0-3.

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения W представляет собой S.

R₆ в каждом примере независимо выбраны из группы, содержащей гидроксил, галоген, amino, карбоксил, амидино, гуанидино, карбонил, нитро, циано, ацил, алкил, галоалкил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамил, сульфонамид, карбоцикл или гетероцикл; где названные заместители amino, амидино, алкил, ацил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамил, сульфонамид, карбоцикл и гетероцикл могут, в свою очередь, содержать
 10 заместители, выбранные из группы: галоген, галоалкил, гидроксил, карбоксил, карбонил или amino, алкил, алкокси, ацил, сульфонил, сульфинил, фосфинат, карбоцикл или гетероцикл, возможно, замещенные гидроксилом, карбоксилом, карбонилем, amino, галогеном, галоалкилом, алкилом, алкокси, алкилтио, сульфонилом, сульфинилом, ацилом, карбоциклом или гетероциклом.

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R6 в каждом примере независимо выбраны из группы, содержащей гидроксил, галоген, amino, карбонил, нитро, циано, ацил, алкил, сульфонил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил, алканоиламин, алкилсульфамоил, алкилсульфонамид, карбоцикл или гетероцикл; где названные заместители amino, алкил, карбонил, ацил, сульфонил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкокси, алкилкарбамоил, алканоиламин, алкилсульфамоил, алкилсульфонамид, карбоцикл и гетероцикл могут, в свою очередь, содержать заместители, выбранные из группы: amino, галоген, гидроксил, карбонил, или карбоцикл либо гетероцикл, возможно, замещенные гидроксилом, amino, галогеном, галоалкилом, алкилом, алкокси или ацилом.

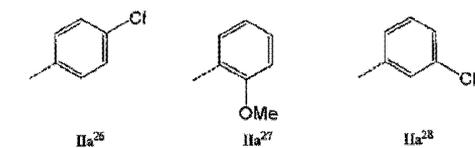
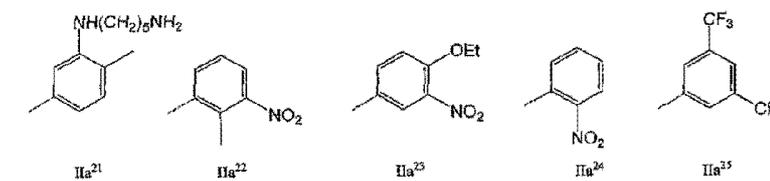
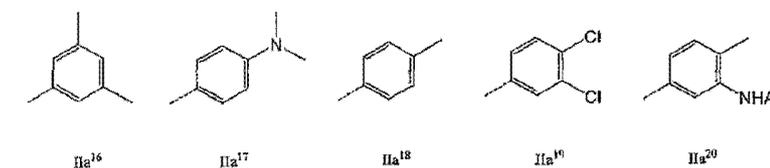
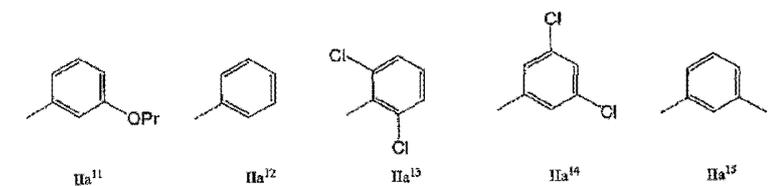
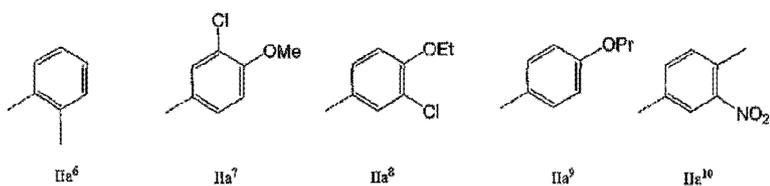
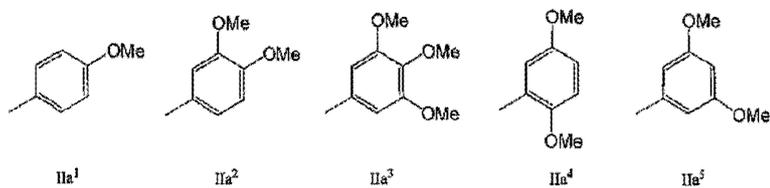
В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R6 в каждом примере независимо представляет собой, возможно, замещенный алкил (например, метил, трифторометил, диметиламинометил, пиперидинилметил, морфолинометил, тиоморфолинометил); галоген (например, хлоро); алкокси (например, метокси); карбонил (например, морфолинокарбонил, ацетил); гетероцикл (например, морфолино, N-метилпиперазин-4-ил, N-ацетилпиперазин-4-ил, 1H-1,2,4-триазоле); алкиламино (например, изобутиламино, бензиламино, гидроксипропиламино, метоксиэтиламино, диметиламиноэтиламино, морфолиноэтиламино, морфолинопропиламино, пирролидин-2-он-замещенный пропиламино, имидазолеэтиламино, имидазоле-пропиламино); ариламино (например, фениламино); алкилкарбамоил (например, диметилкарбамоил, изобутиламинокарбонил); алкилсульфамоил (например, пропиламиносульфонил, изобутиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, диметиламиноэтилгидроксипропиламиносульфонил, метоксиэтиламиносульфонил, метоксипропиламиносульфонил, метилсульфонилэтиламиносульфонил, имидазолзамещенный пропиламиносульфонил, гидроксипропиламиносульфонил, 2-гидроксипропиламиносульфонил); или сульфонил (например, метилсульфонил, этилсульфонил, аминоссульфонил, диметиламинопропилсульфонил, N-метилпиперазин-4-илсульфонил, морфолино-4-илсульфонил, трифторометилсульфонил).

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R7 представляет собой H. В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R7 представляет собой, возможно, замещенный ацил. В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R7 представляет собой, возможно, замещенный алкил (например, метил). В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R7 представляет собой, возможно, замещенный ацил (например, ацетил, бензоил). В соответствии с другим

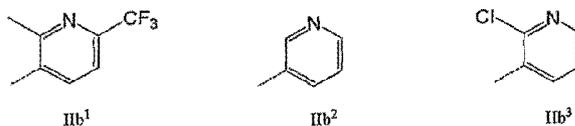
конкретным аспектом изобретения R7 представляет собой, возможно, замещенную арильную группу (например, фенил, бензил).

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R1 представляет собой группу формулы IIa. В этом аспекте R6 может быть алкоксигруппой, а o может

5 быть 1, 2 или 3. Примерами групп IIa являются группы IIa¹-IIa²⁸



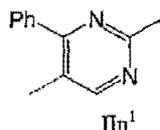
В соответствии с еще одним аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IIb. В этом аспекте R₆ может быть алкилом или галоалкилом (например, CF₃). Примерами групп IIb являются группы IIb¹-IIb³



5 В соответствии с еще одним аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IIc. В этом аспекте W может соответствовать S, а o равно 0. В соответствии с еще одним аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IId. В этом аспекте o может быть равно 0. В соответствии с еще одним аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы II. В этом аспекте o может быть равно 0. В соответствии с еще

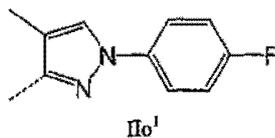
10 одним аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IIe. В этом аспекте o может быть равно 0.

В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IIn. В таком аспекте o может быть 0 или 2, а R₆ может представлять собой алкил или арил. В конкретной реализации группа IIn может соответствовать формуле IIn¹



15

В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения R₁ представляет собой группу формулы IIo. В таком аспекте o может быть 0 или 2, а R₆ может представлять собой алкил или арил. В конкретной реализации группа IIo соответствует формуле IIo¹



20

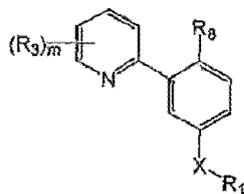
R₂ представляет собой галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, каждая из этих групп, возможно, содержит заместители из числа гидроксила, галогена, amino, нитро, алкила, ацила, алкилсульфонила или алкокси-группы. n означает 0-3, например, 0 или 1. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, R₂ представляет собой гидроксил. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, R₂ представляет собой алкил или алкил, замещенный галогеном, метилом или трифторометилом. В

25

соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, R₂ представляет собой ацил, например, алканоил, например, ацетил. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения, R₂ представляет собой галоген, например, Cl или F. В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения, R₂ представляет собой алкокси, например, метокси или
5 этокси.

R₃ представляет собой галоген, гидроксил, карбоксил, алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, сульфинил, сульфонил, карбоцикл или гетероцикл, где каждый заместитель алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, сульфинил, сульфонил, карбоцикл и гетероцикл могут содержать
10 заместители, выбранные из группы, содержащей гидроксил, галоген, амино, нитро, алкил, ацил, сульфонил или алкокси. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R₃ представляет собой галоген, гидроксил, карбоксил, алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, алкилсульфинил, алкилсульфонил, карбоцикл или гетероцикл, где каждый заместитель алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил,
15 карбамоил, алкилсульфид, алкилсульфинил, алкилсульфонил, карбоцикл и гетероцикл могут содержать заместители, выбранные из группы, содержащей гидроксил, галоген, амино, нитро, алкил, ацил, алкилсульфонил или алкокси; причем m находится в интервале от 0 до 3. В соответствии с конкретным аспектом R₃ представляет собой галоген (например, F), карбоксил или, возможно, замещенный алкил (например, метил, гидроксиметил, диметиламинометил), алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил) или карбамоил (например, диметиламинокарбонил). В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения m равно 0, то есть R₃ отсутствует. В соответствии с другим конкретным аспектом изобретения m находится в интервале 1-3.

В соответствии с еще одним направлением соединения настоящего изобретения
25 соответствуют общей формуле Ib



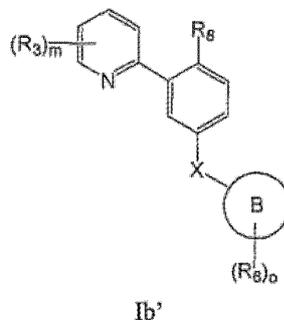
Ib

где X, R₁, R₃ и m определены выше, а R₈ - галоген.

В соответствии с этим аспектом соединения настоящего изобретения соответствуют

общей формуле Ib, а X - это NR₄CO. В соответствии с другим аспектом соединения соответствуют формуле Ib, а R₃ представляет собой H или метил.

В соответствии с еще одним направлением соединения настоящего изобретения соответствуют общей формуле Ib'



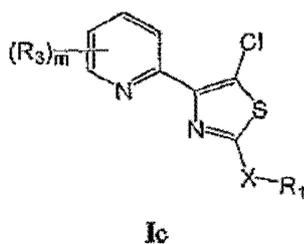
5

где X, R₃, R₆, m и o определены выше; R₈ - галоген; а цикл В представляет собой карбоцикл или гетероцикл.

В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения R₈ представляет собой Cl. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения цикл В представляет собой фенил или пиридил. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения X соответствует NR₄C(O), а группа R₄ определена выше.

10

В соответствии с еще одним направлением соединения настоящего изобретения соответствуют общей формуле Ic



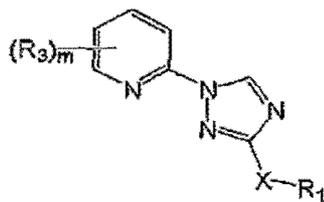
15

где X, R₁, R₃ и m определены выше.

В соответствии с этим аспектом соединения настоящего изобретения соответствуют общей формуле Ib, а X - это NR₄CO. В соответствии с другим аспектом соединения соответствуют формуле Ic, R₃ представляет собой H или метил и m равно 0 или 1.

В соответствии с еще одним направлением соединения настоящего изобретения

соответствуют общей формуле Id



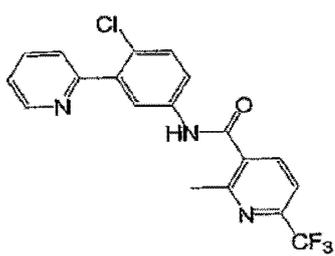
Id

где X, R₁, R₃ и m определены выше.

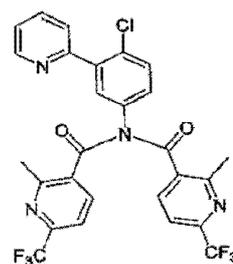
В соответствии с этим аспектом соединения настоящего изобретения соответствуют
5 общей формуле Ib, а X - это NR₄CO. В соответствии с другим аспектом соединения
соответствуют формуле Id, R₃ представляет собой H, Cl или трифторометил и m равно 0
или 1.

Конкретные соединения настоящего изобретения включают, но не ограничиваются,
следующие:

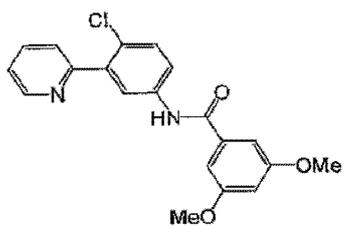
1



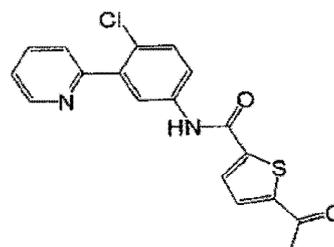
2



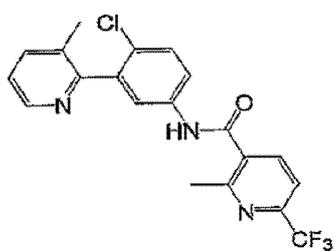
3



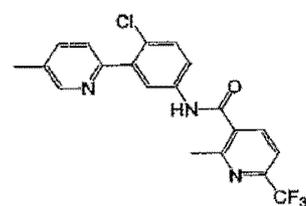
4



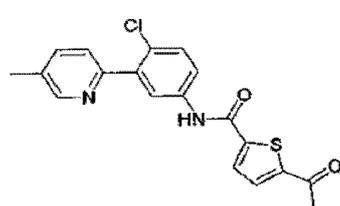
5



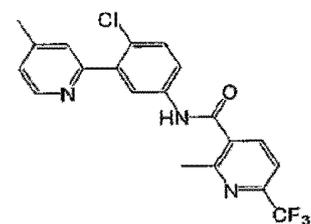
6



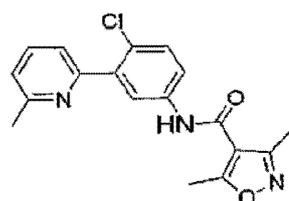
7



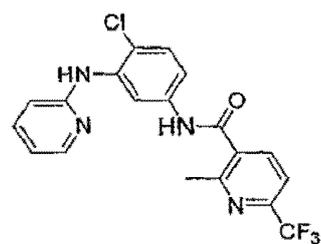
8



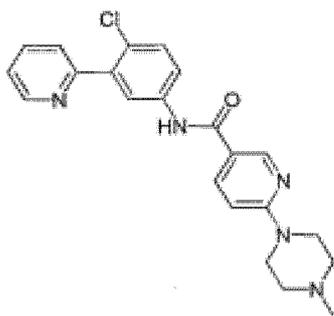
9



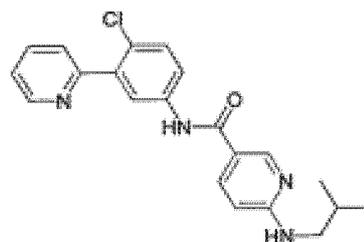
10



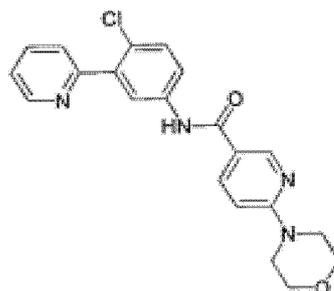
11



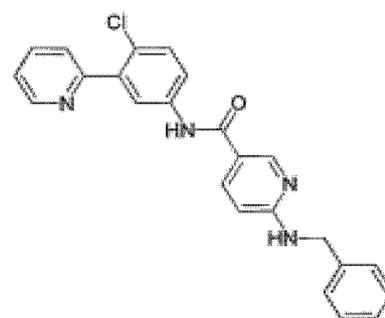
12



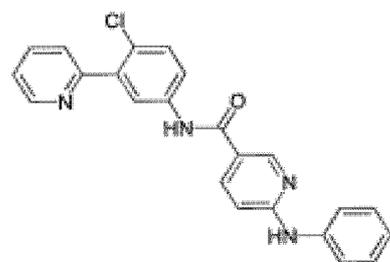
13



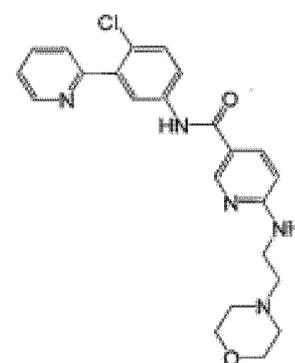
14



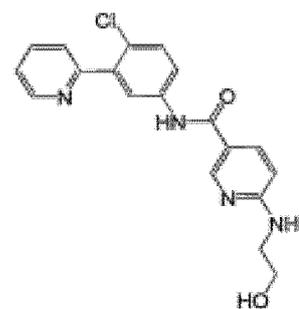
15



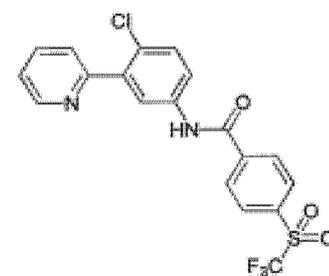
16



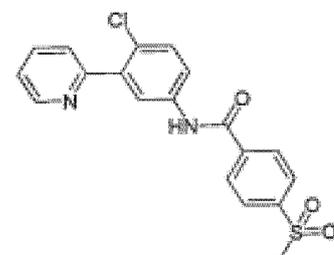
17



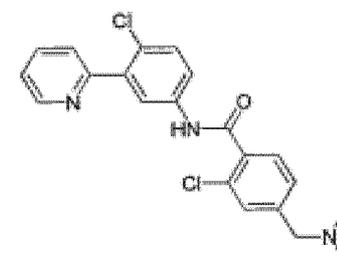
18



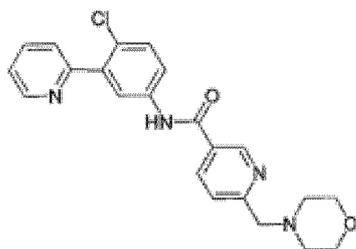
19



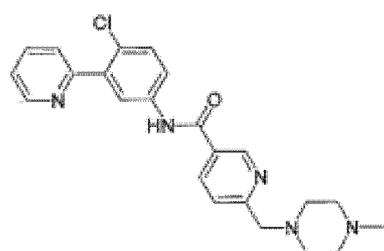
20



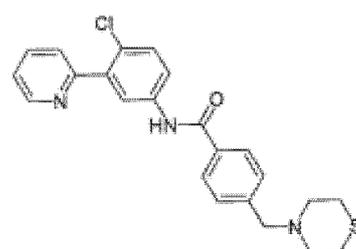
21



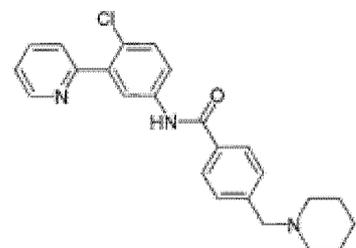
23



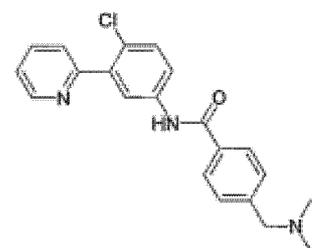
25



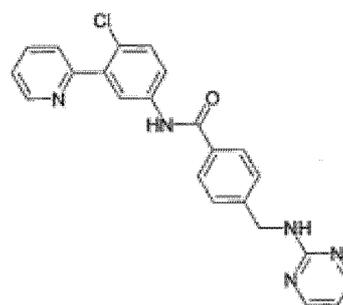
27



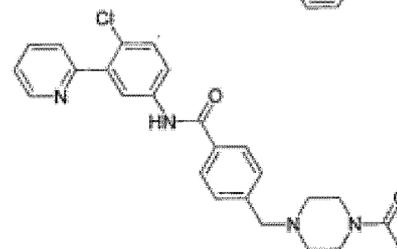
29



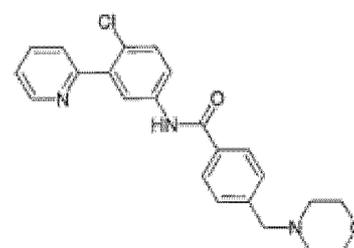
22



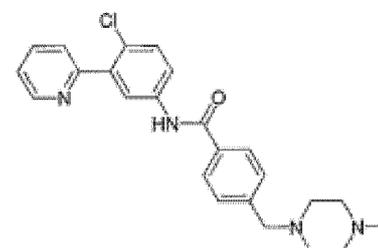
24



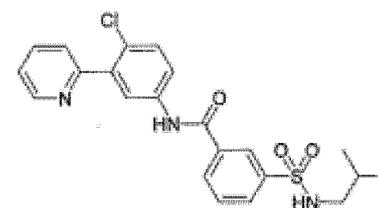
26



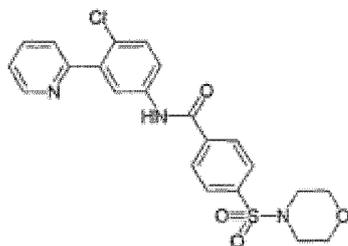
28



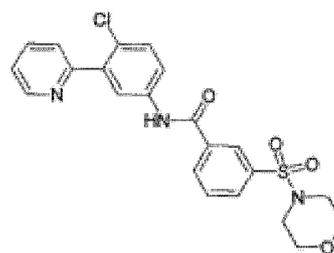
30



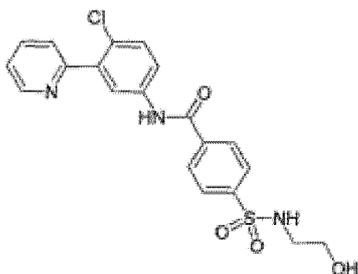
31



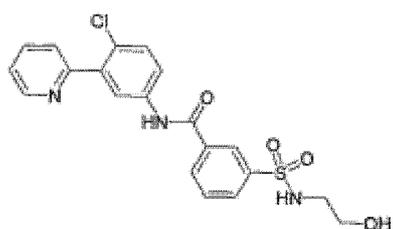
32



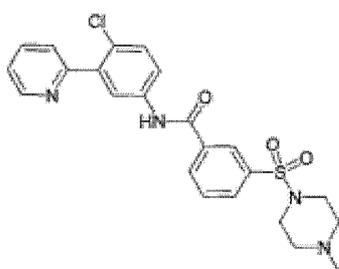
33



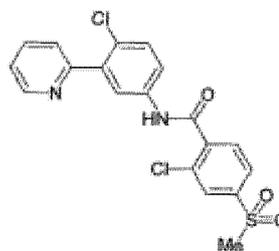
34



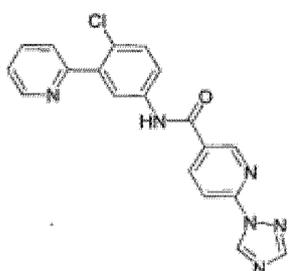
35



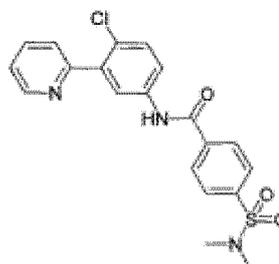
36



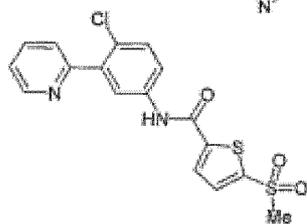
37



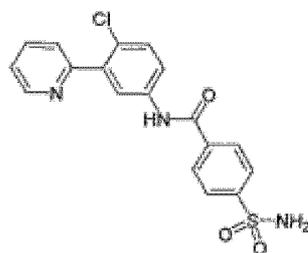
38



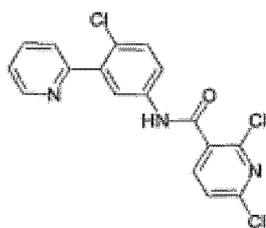
39



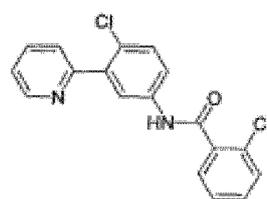
40



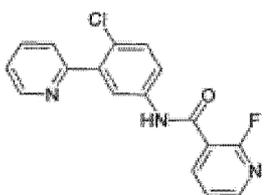
41



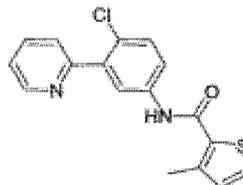
42



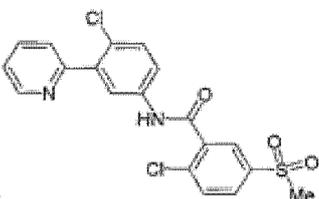
43



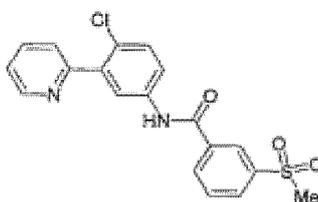
44



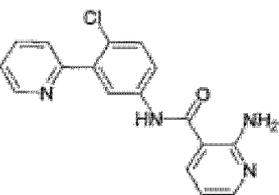
45



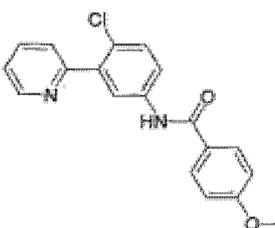
46



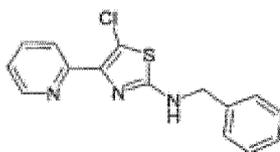
47



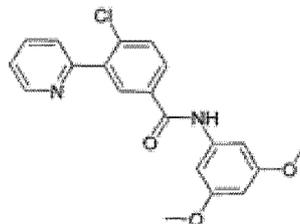
48



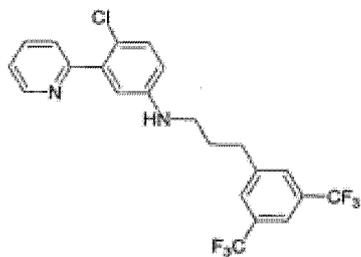
49



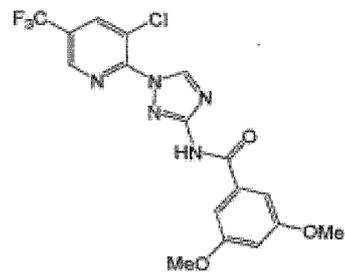
50

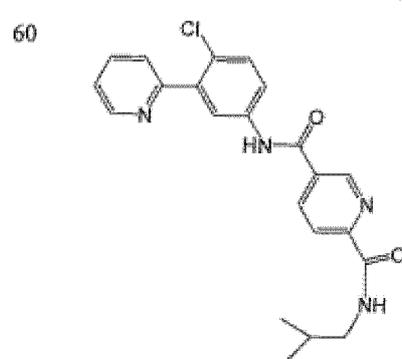
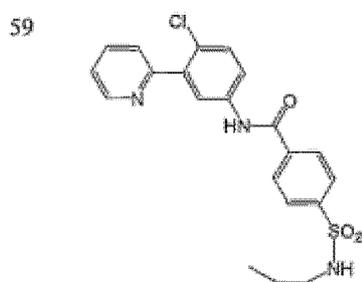
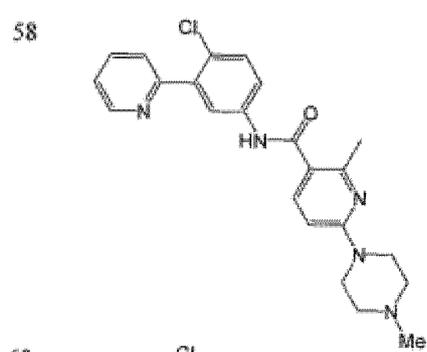
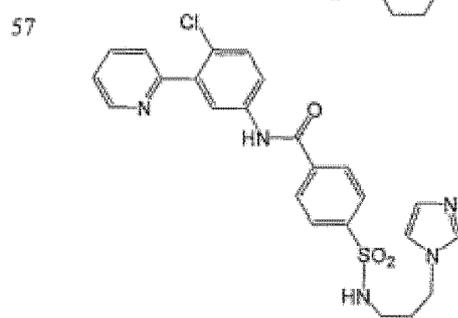
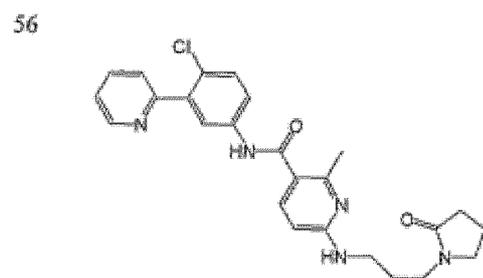
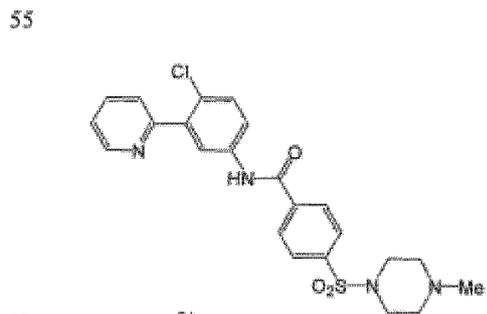
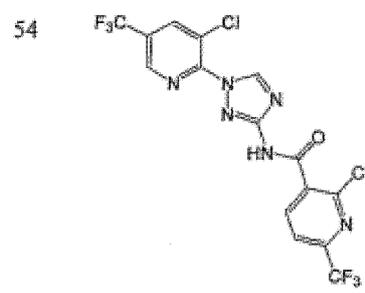
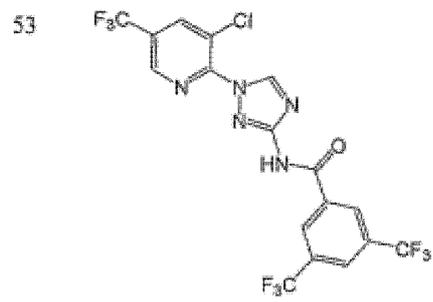


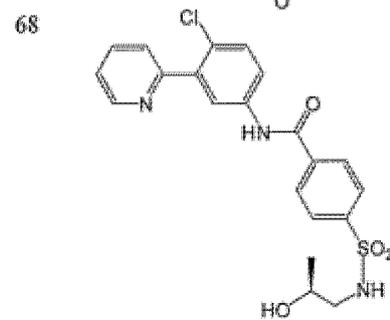
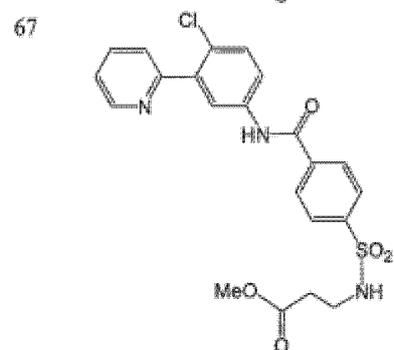
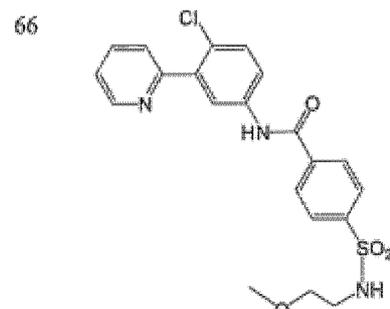
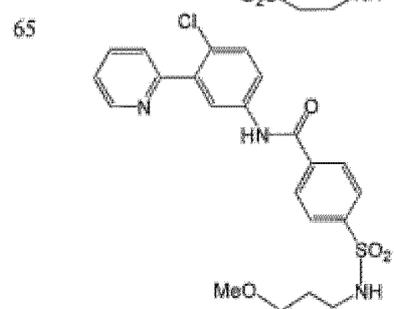
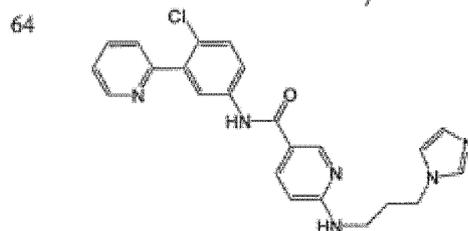
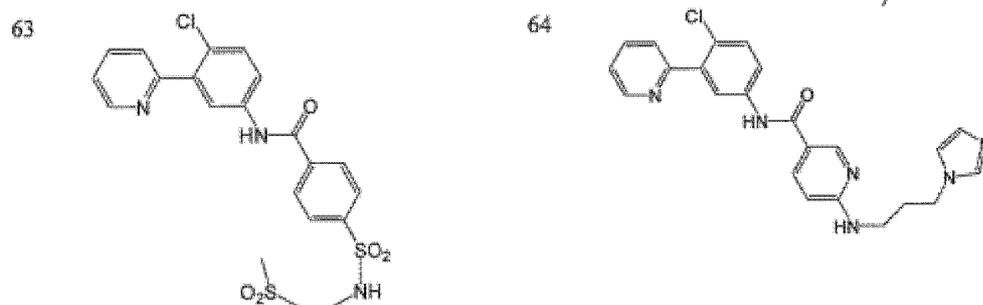
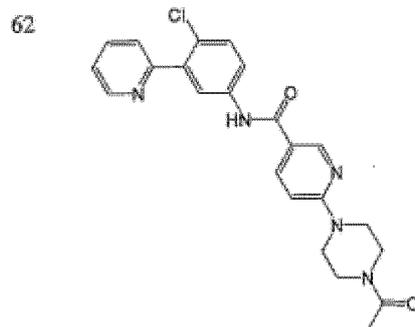
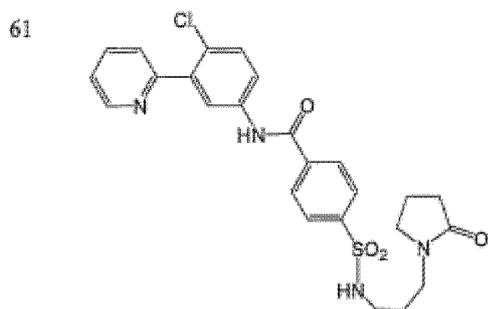
51

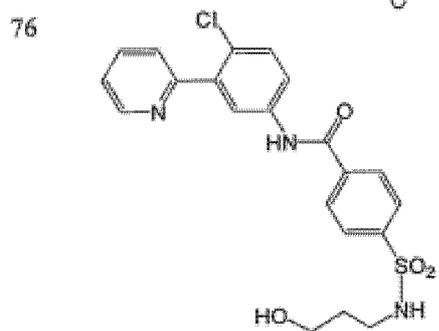
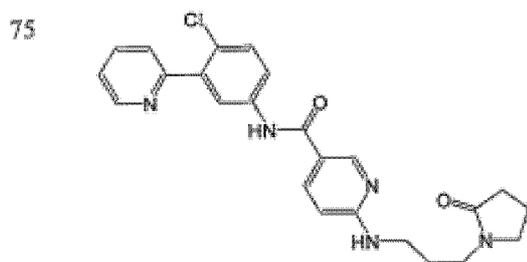
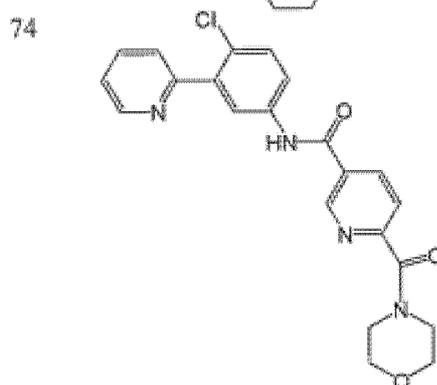
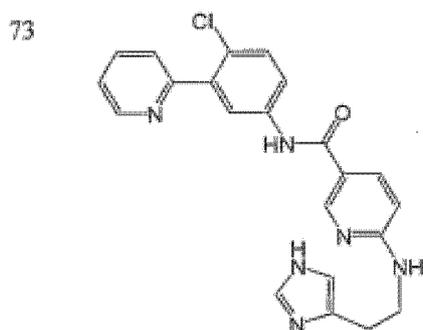
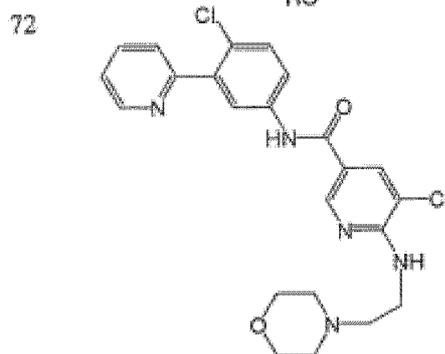
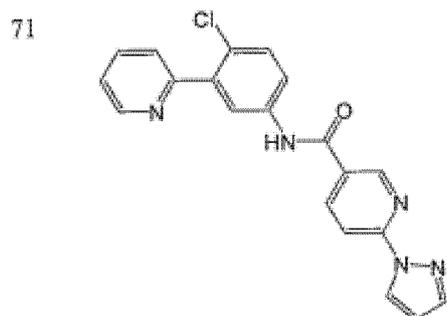
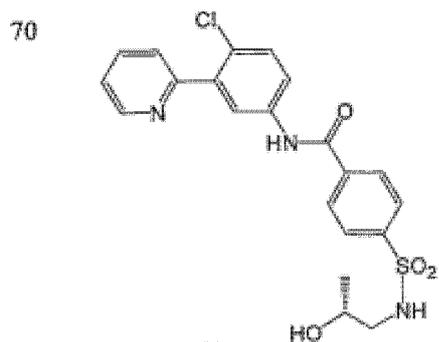
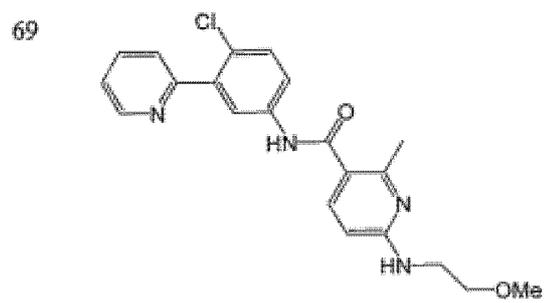


52

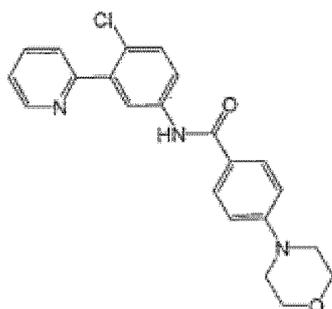




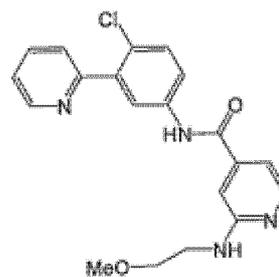




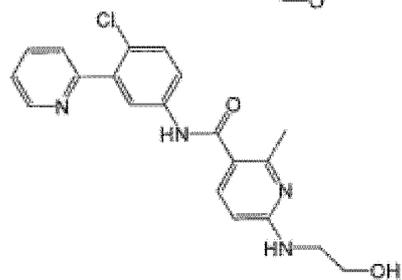
77



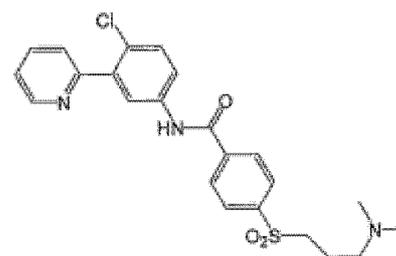
78



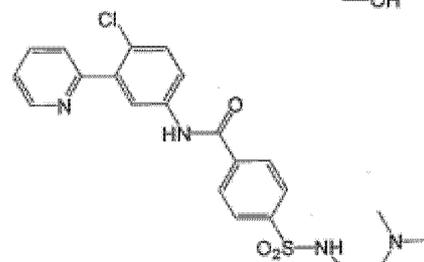
79



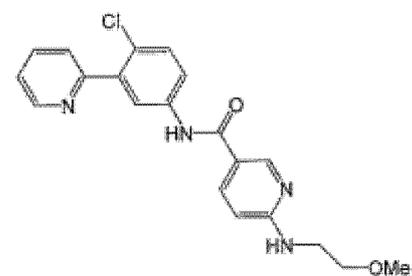
80



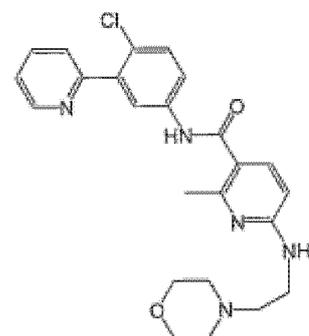
81



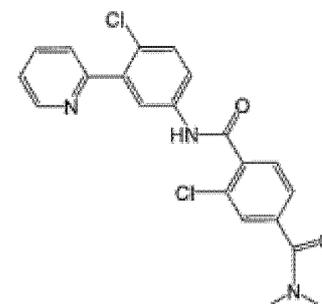
82



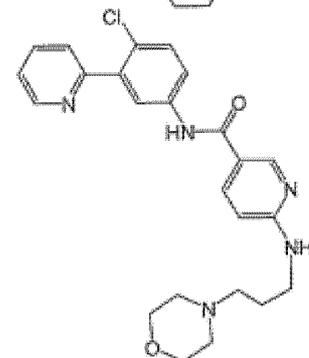
83



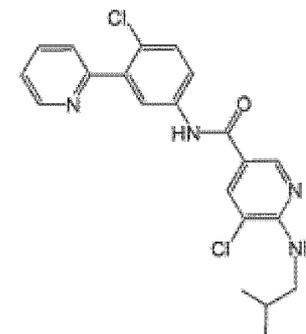
84

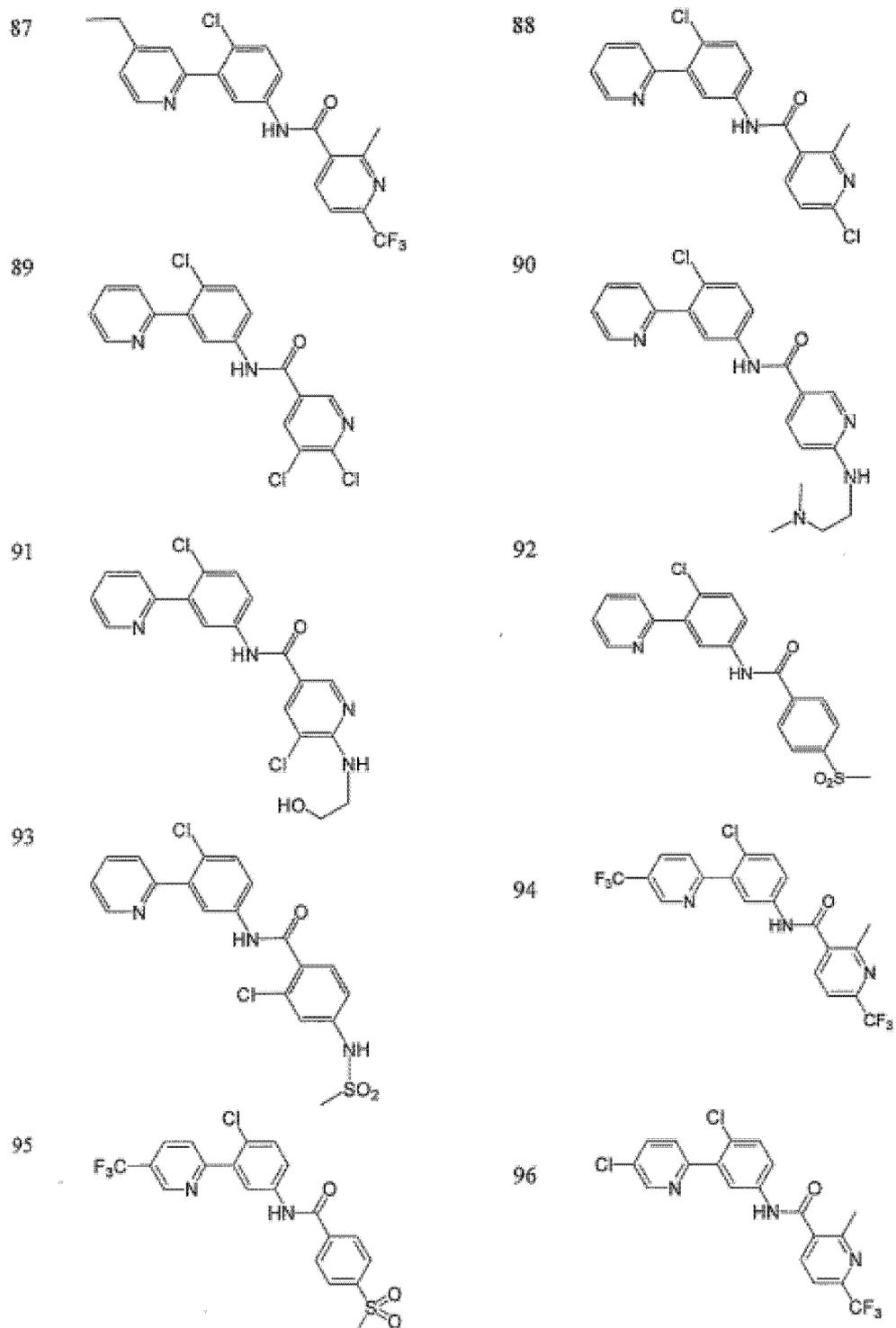


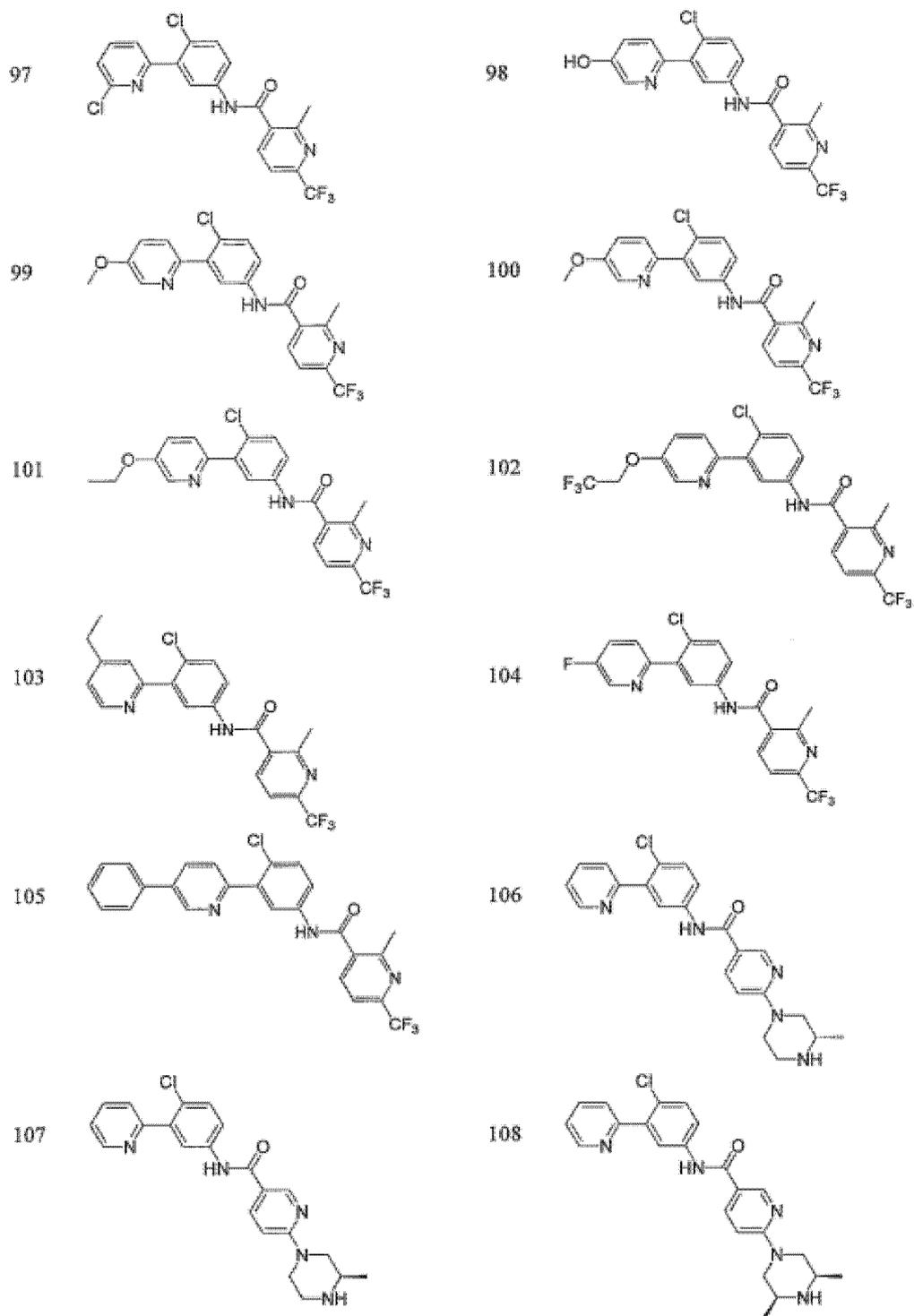
85

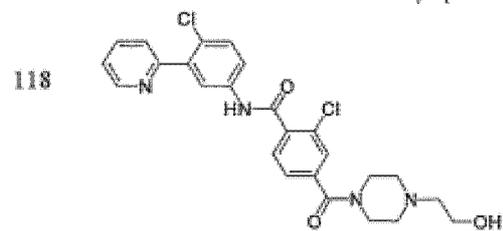
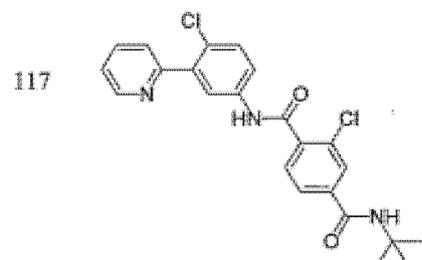
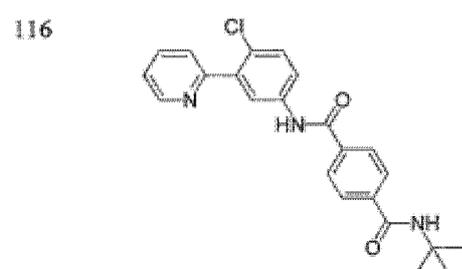
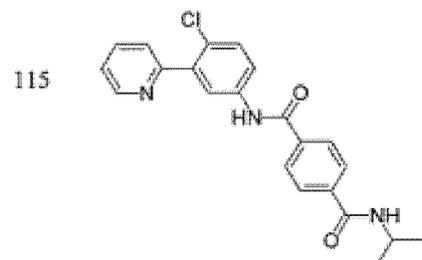
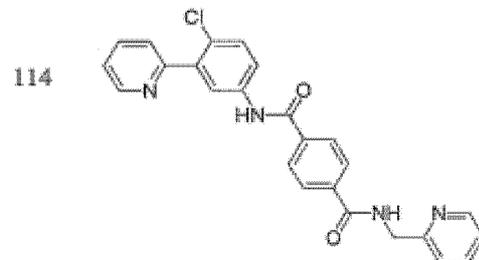
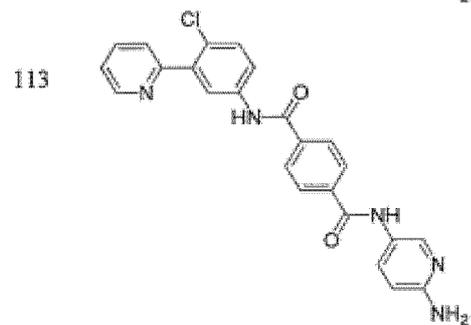
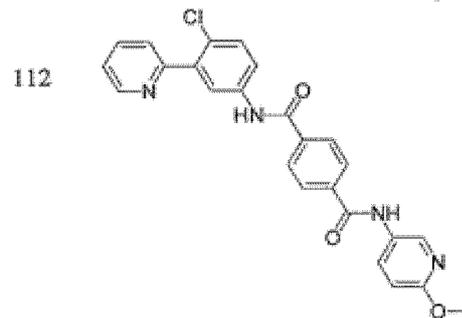
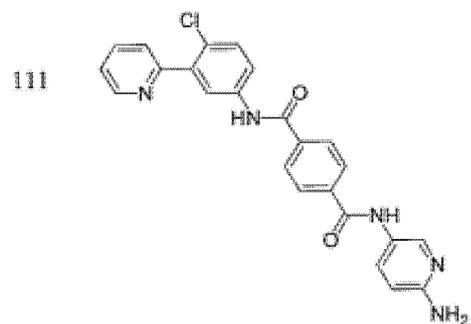
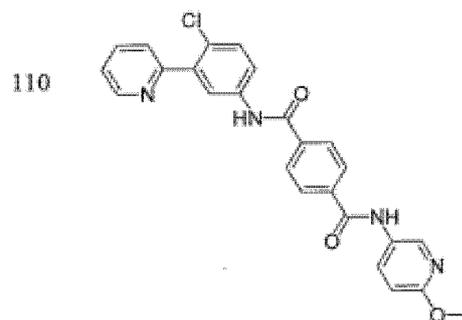
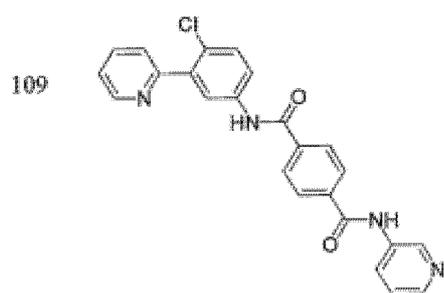


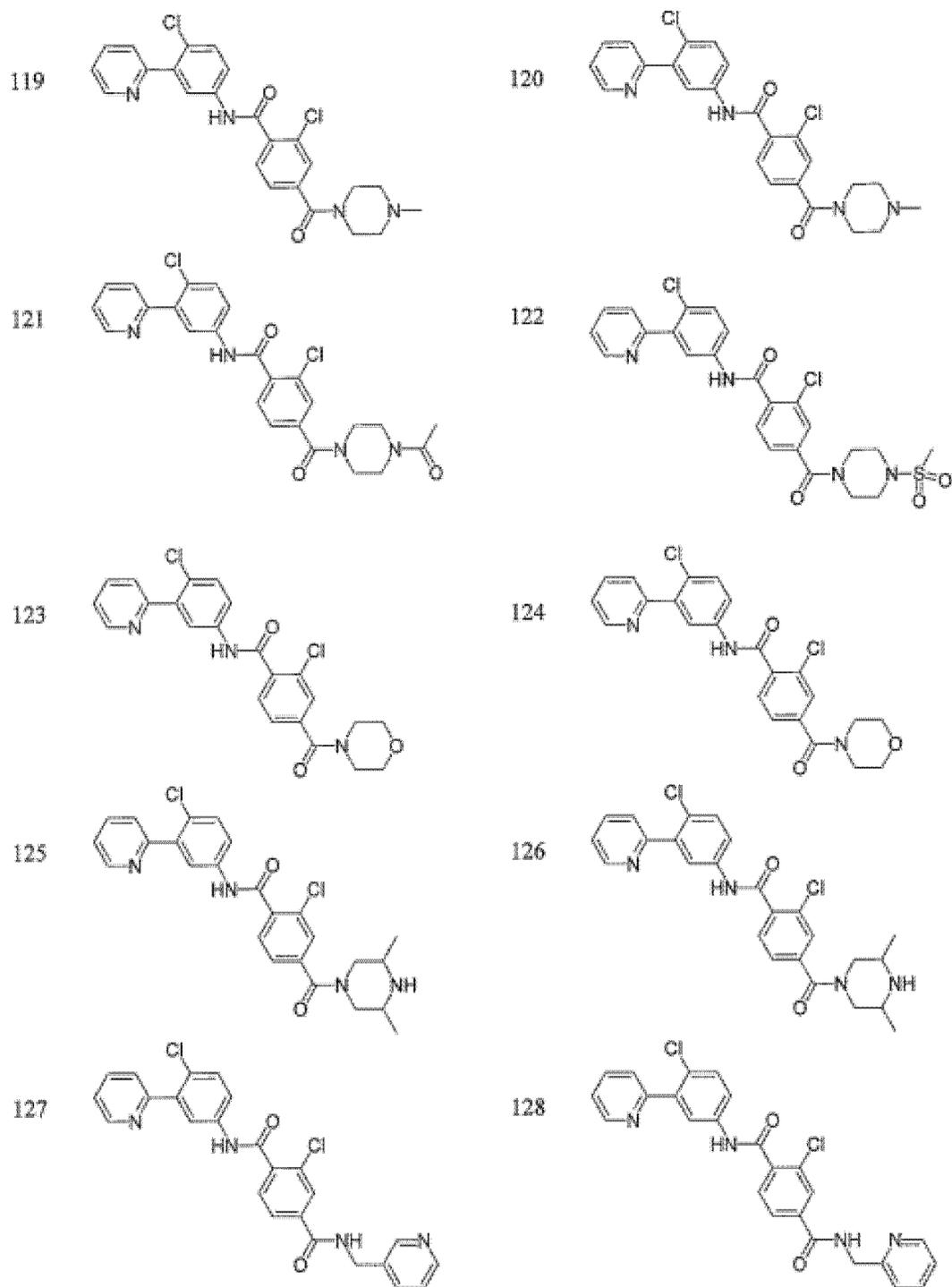
86

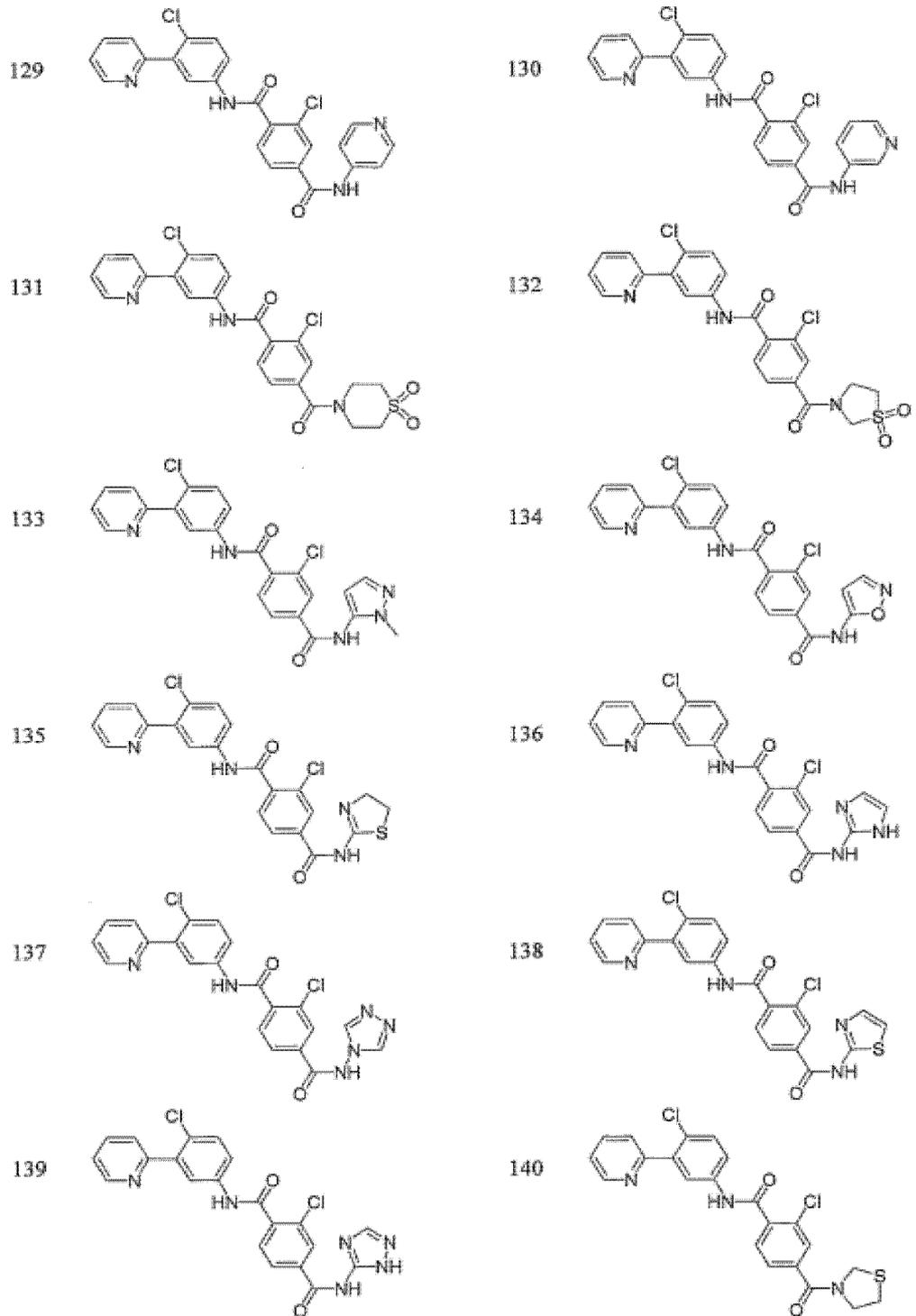


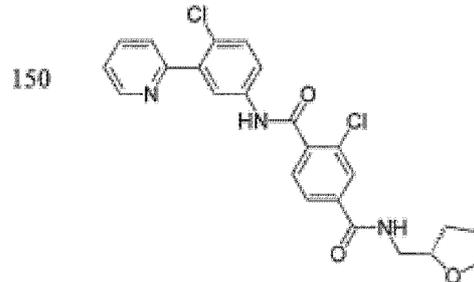
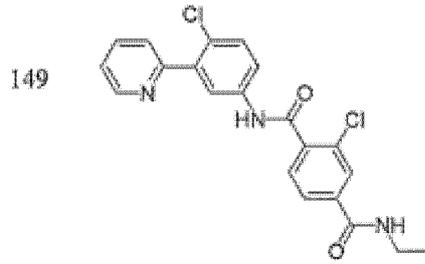
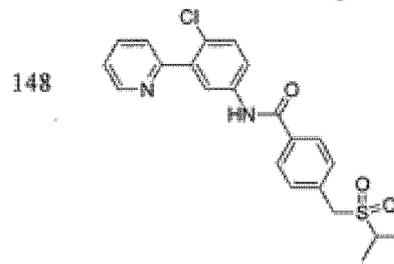
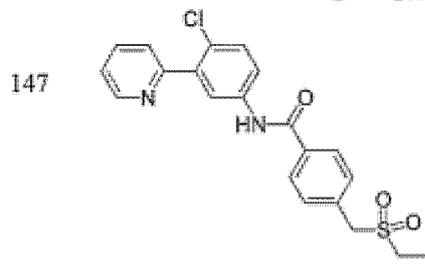
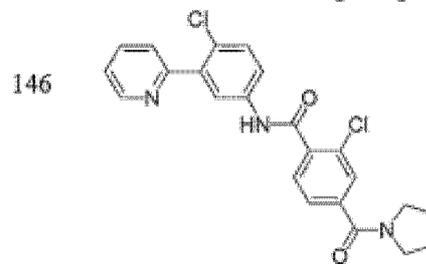
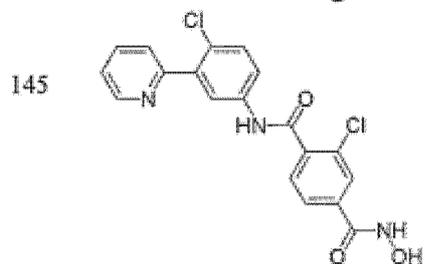
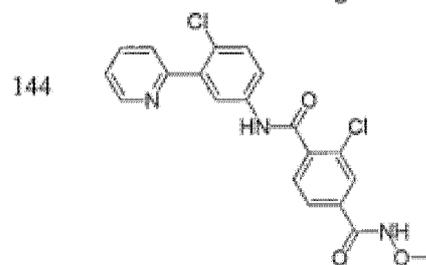
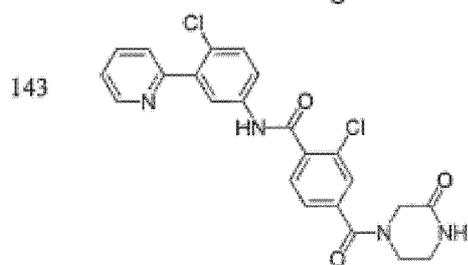
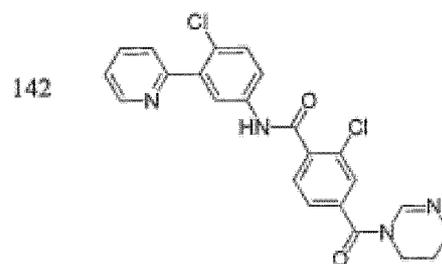
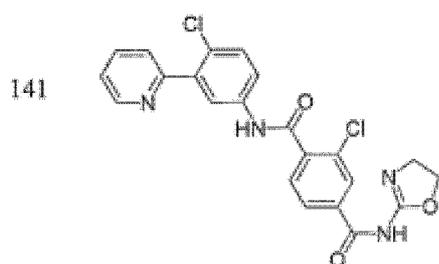


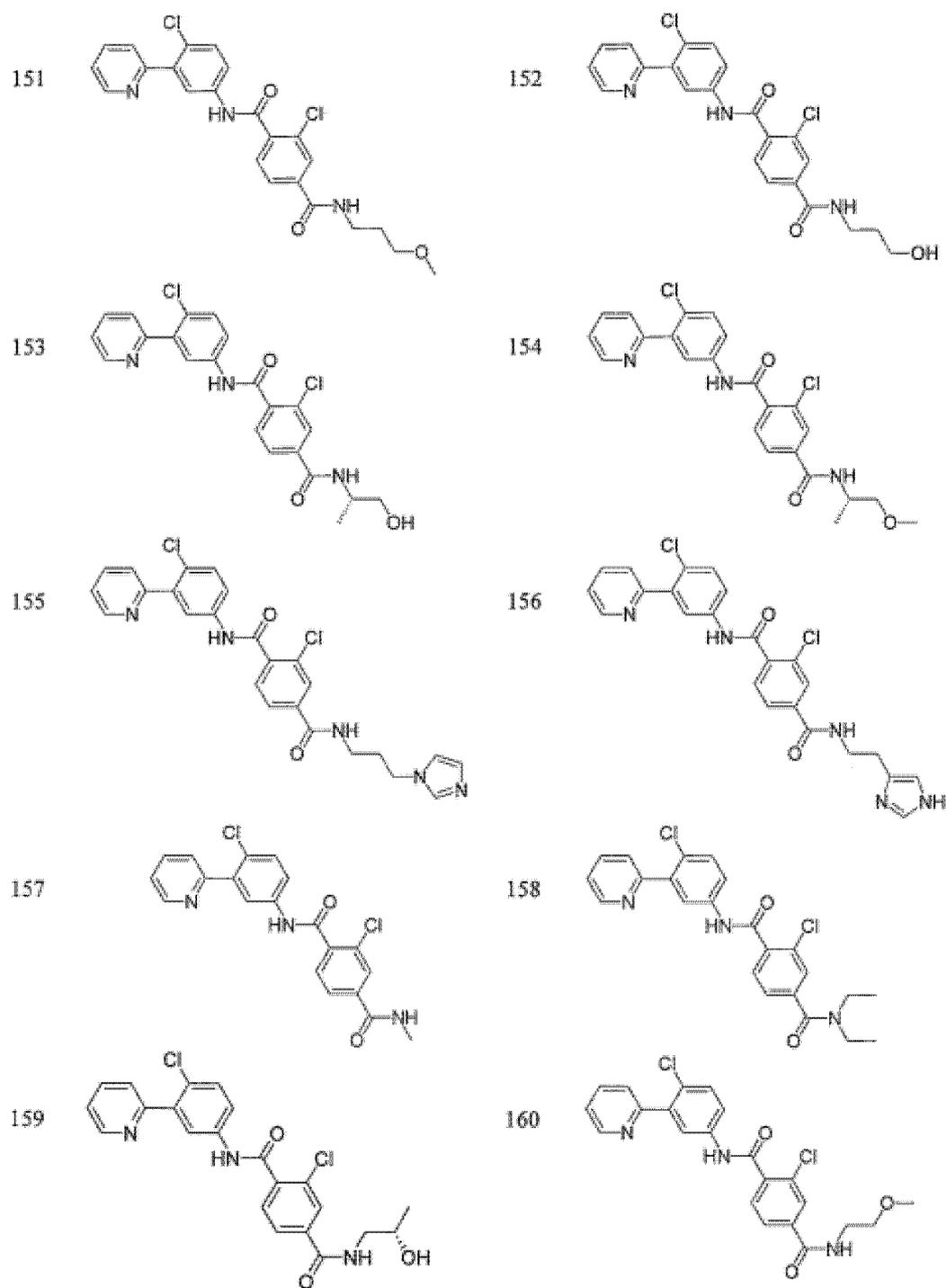


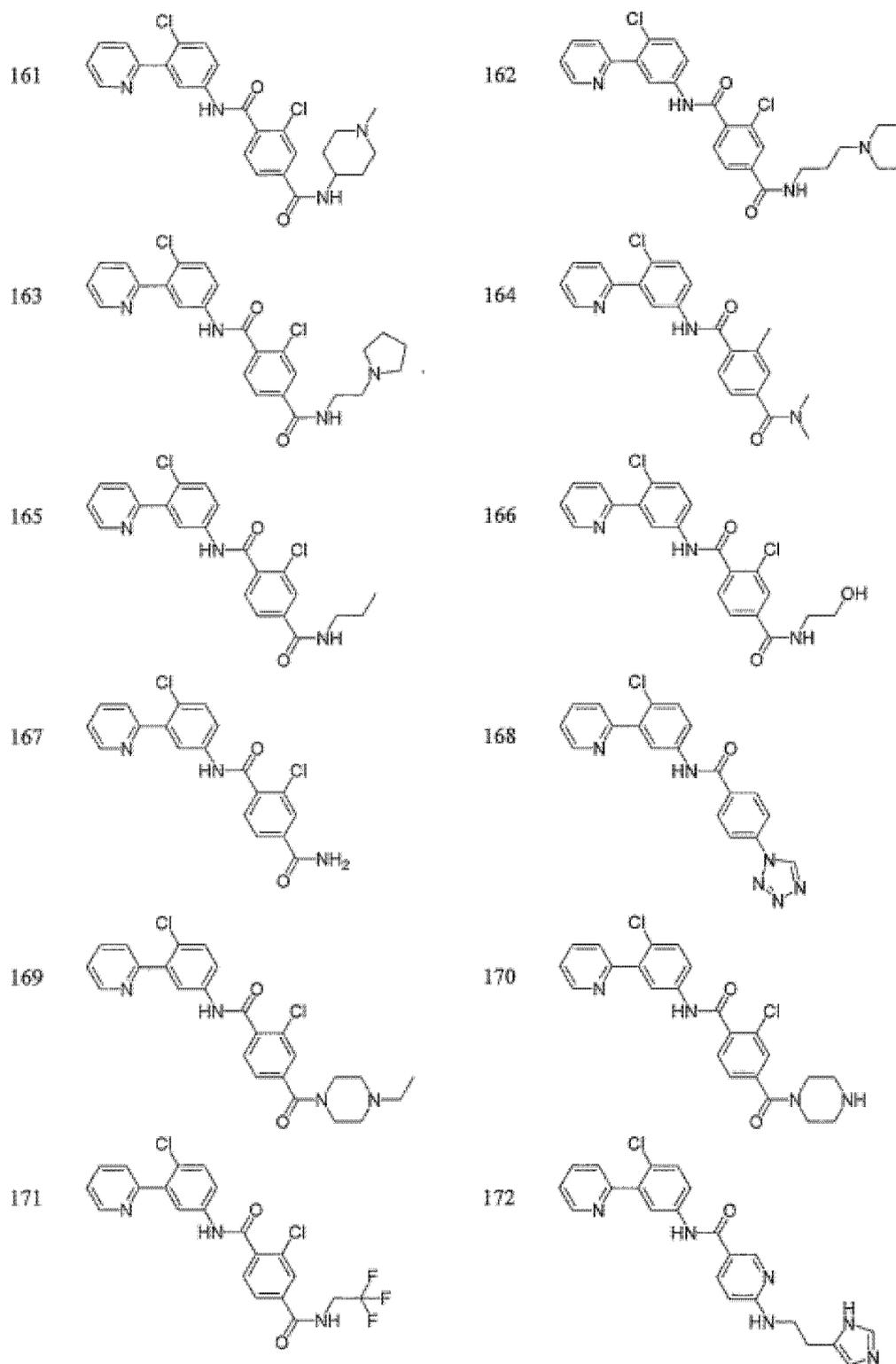


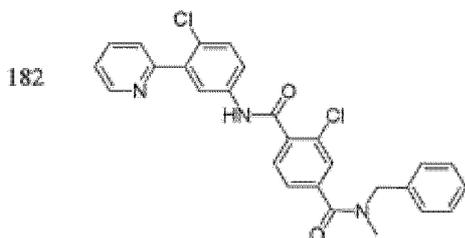
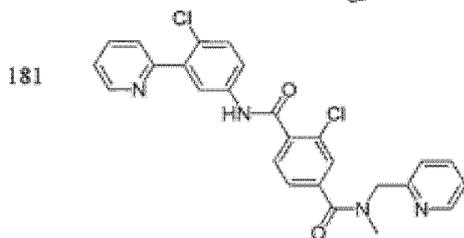
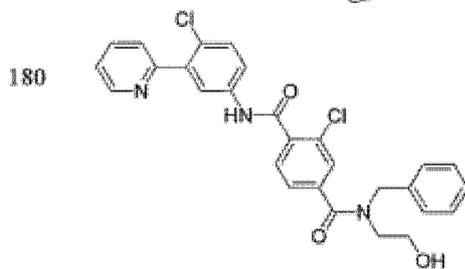
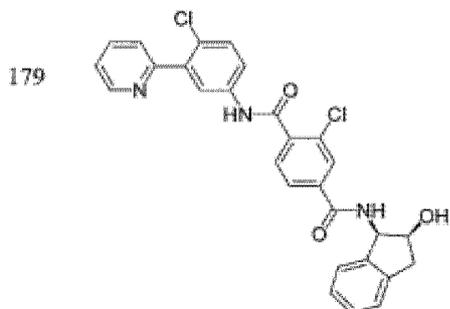
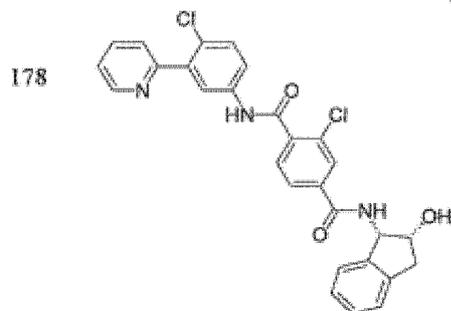
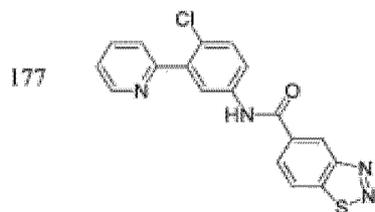
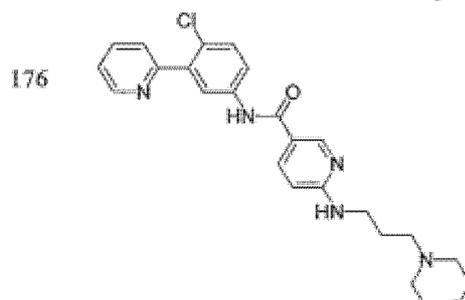
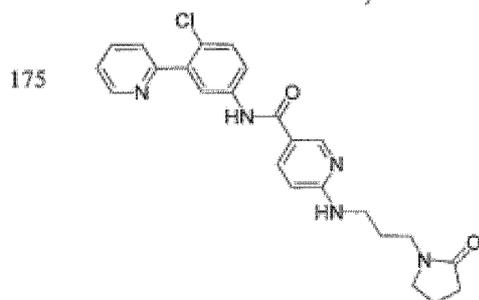
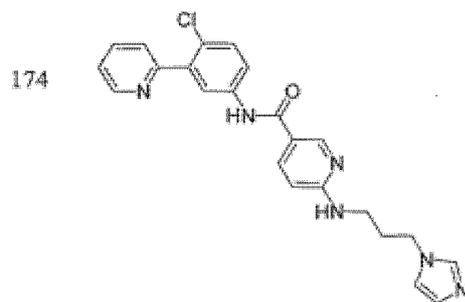
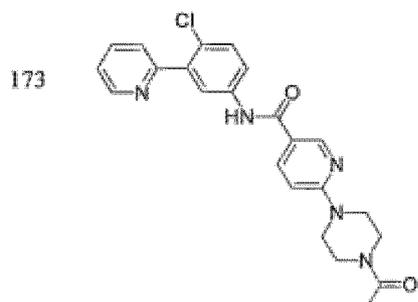


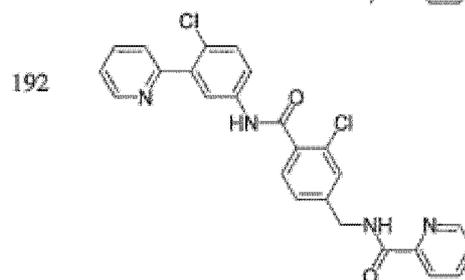
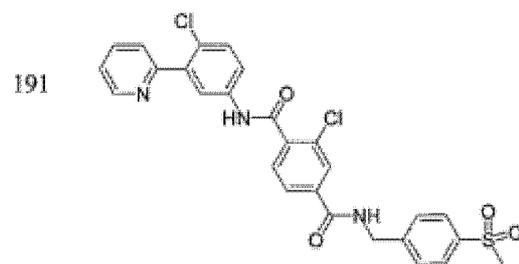
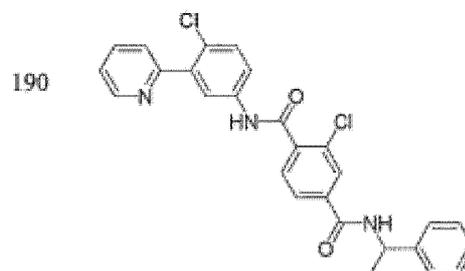
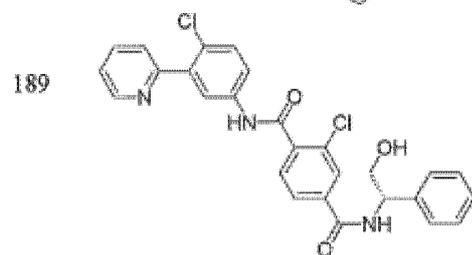
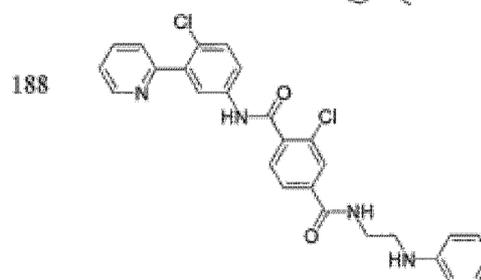
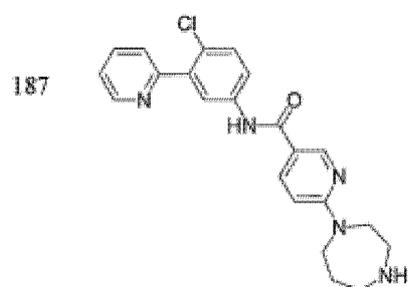
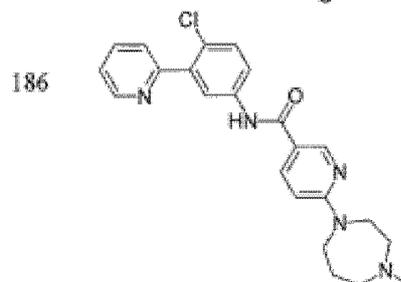
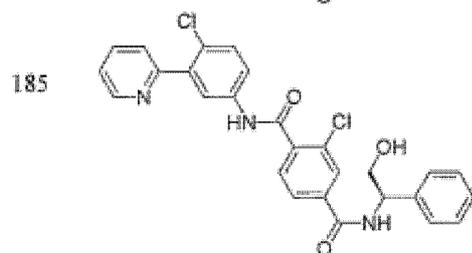
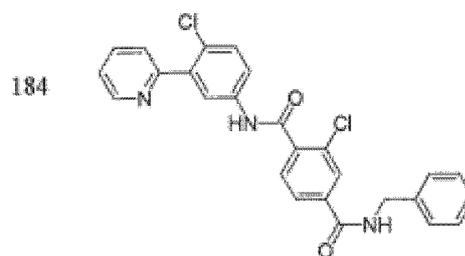
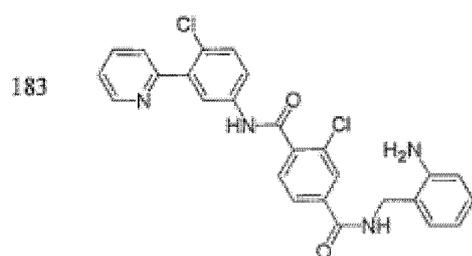












5

10

15

20

25

30

35

40

45

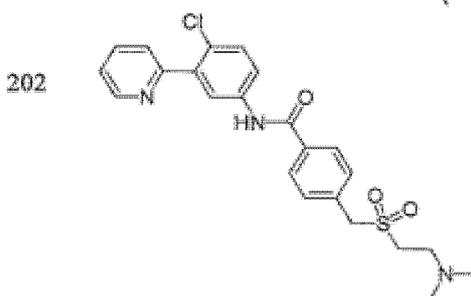
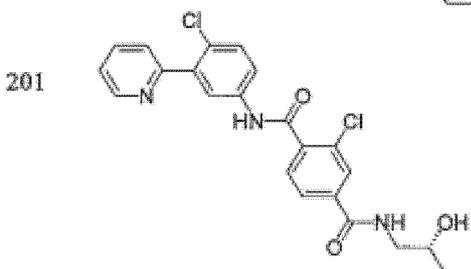
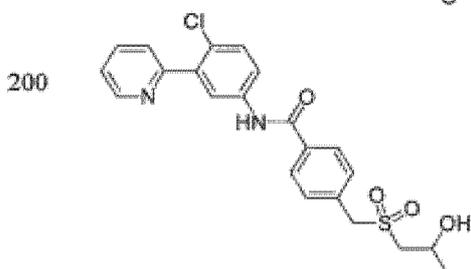
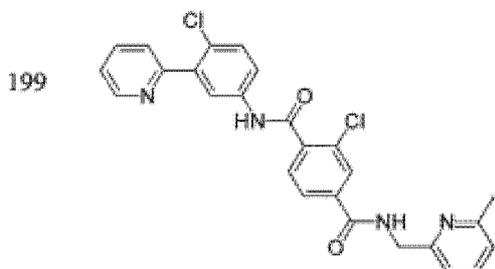
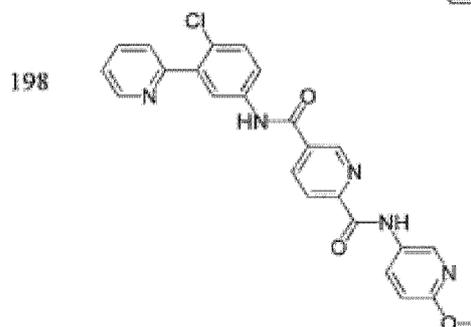
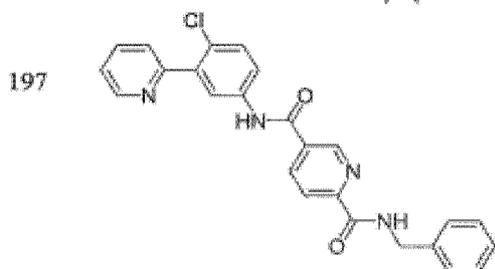
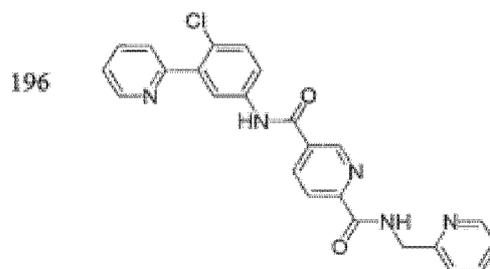
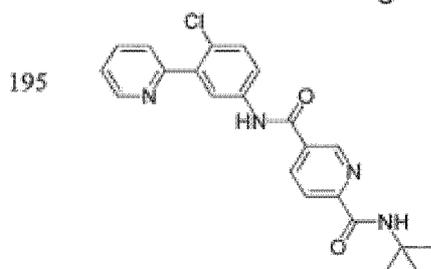
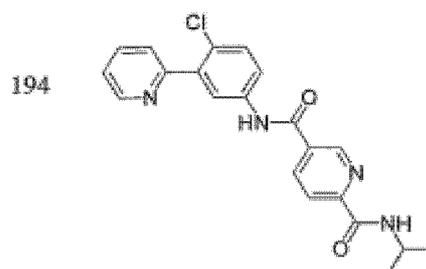
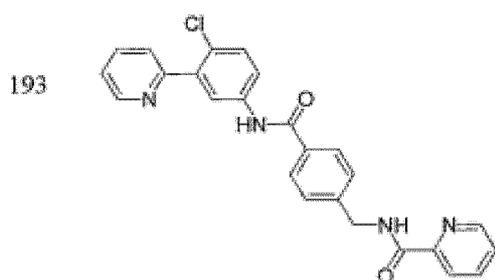
50

55

60

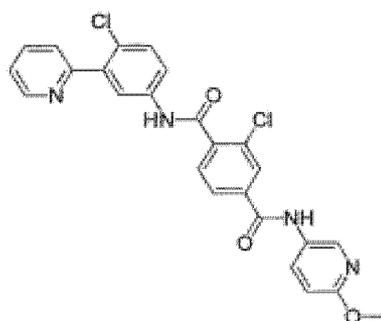
65

70



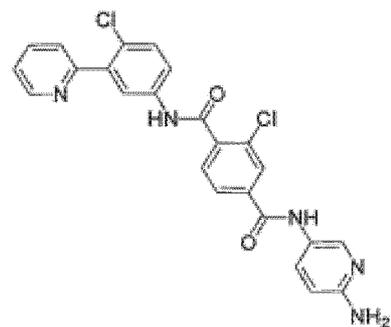
5

203



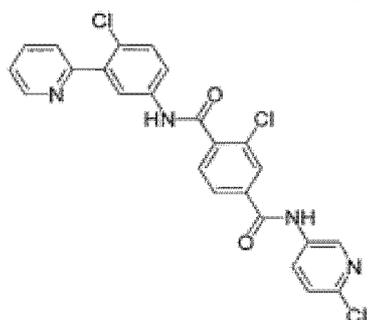
10

204

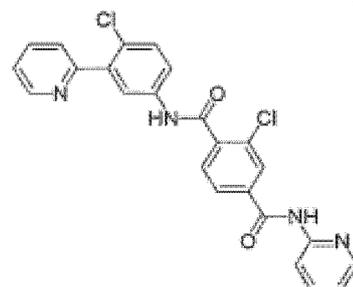


20

205

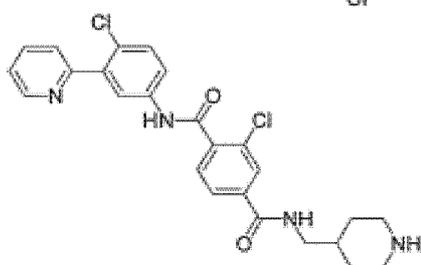


206

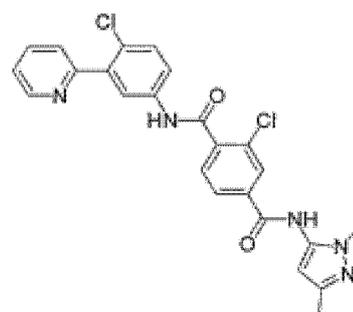


25

207

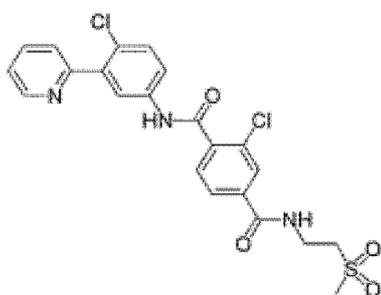


208

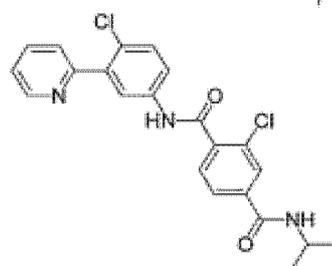


40

209

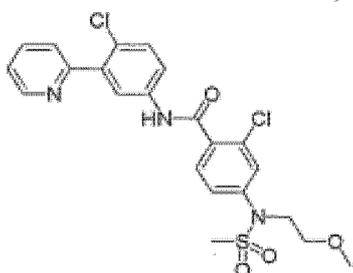


210

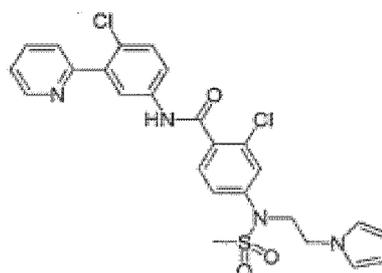


50

211



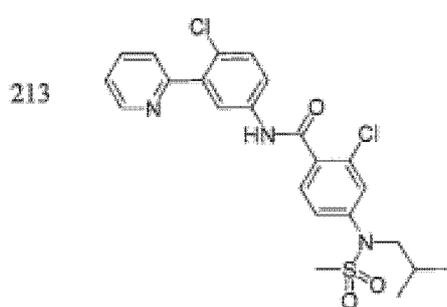
212



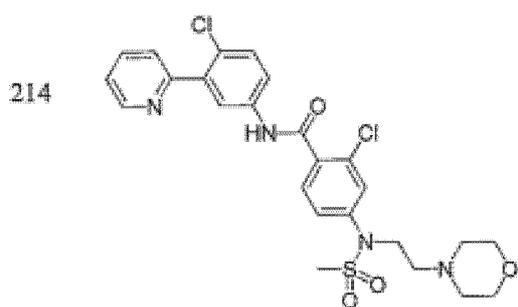
65

70

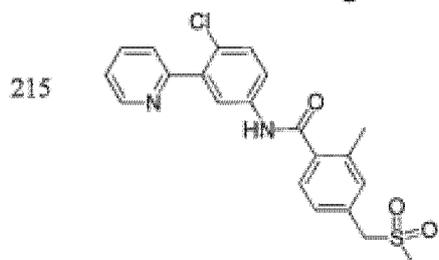
5



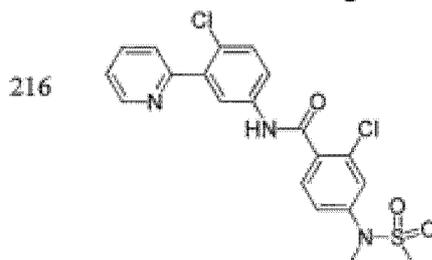
10



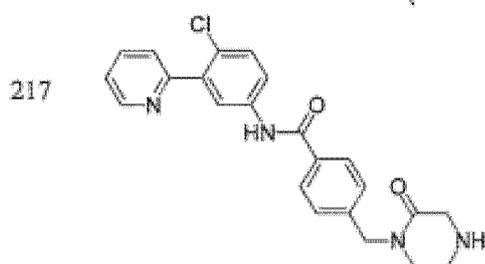
15



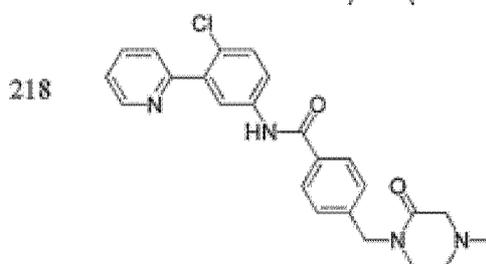
20



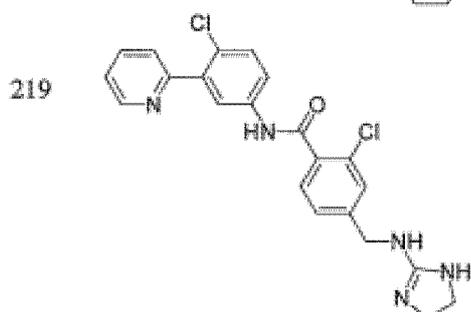
25



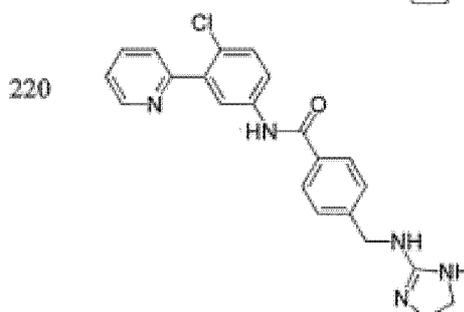
30



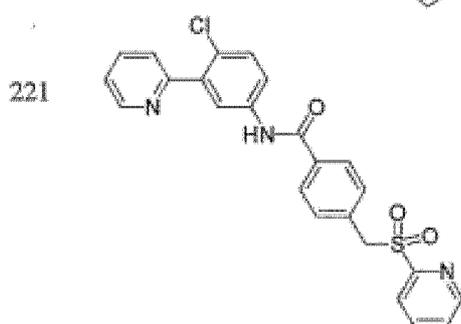
35



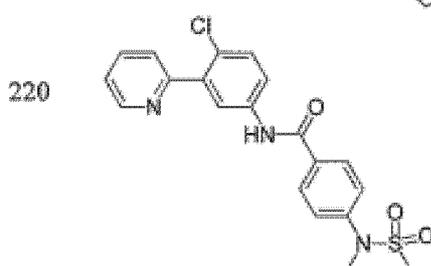
40



45



55

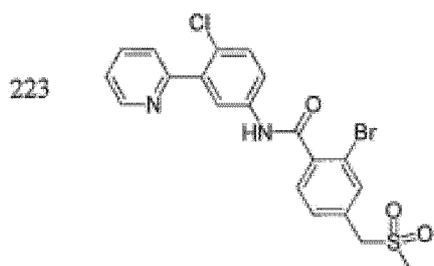


60

65

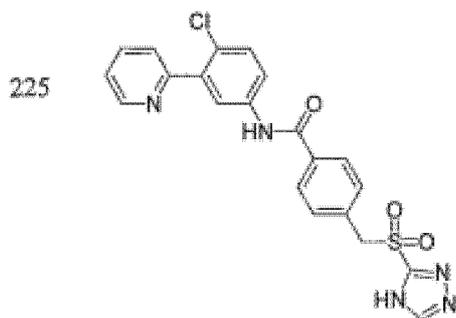
70

5



10

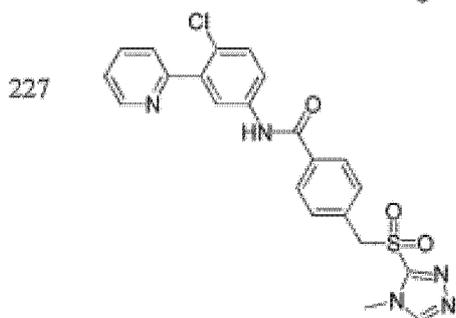
15



20

25

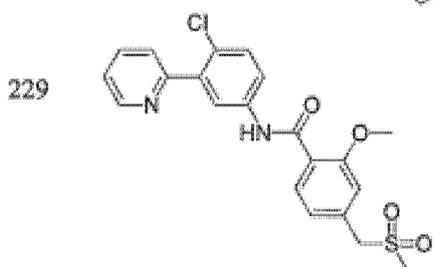
30



35

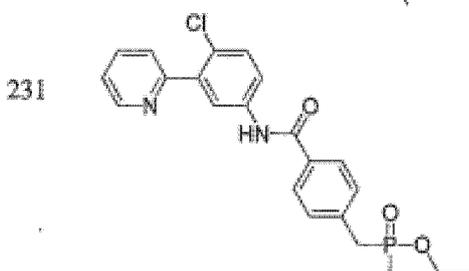
40

45



50

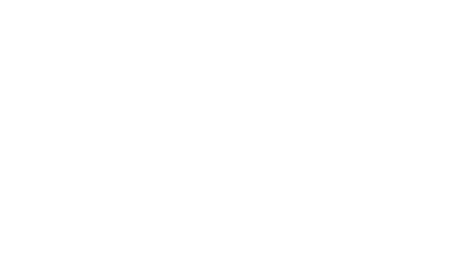
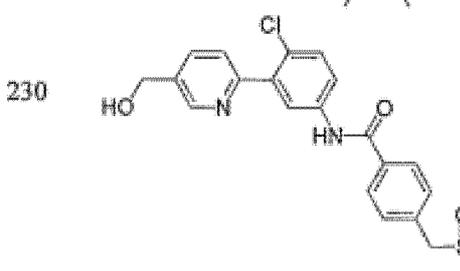
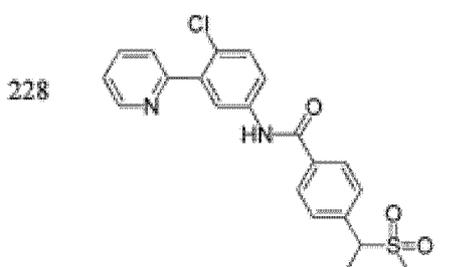
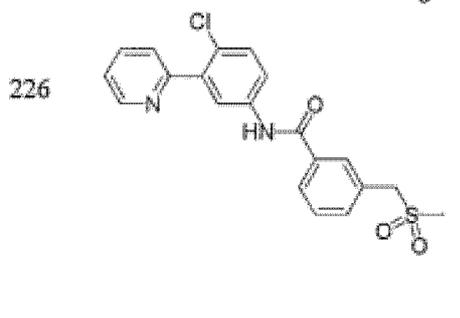
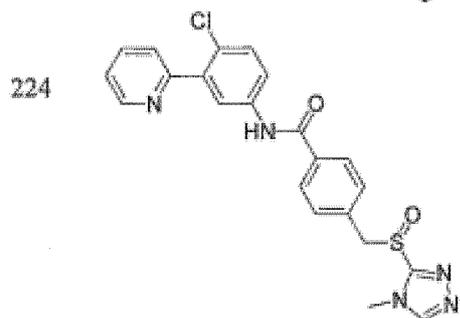
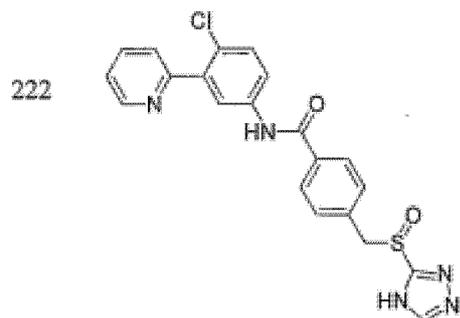
55



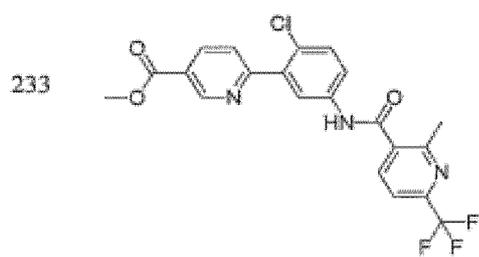
60

65

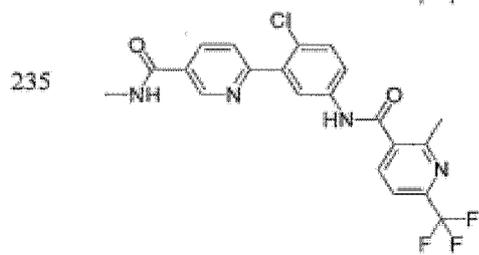
70



5

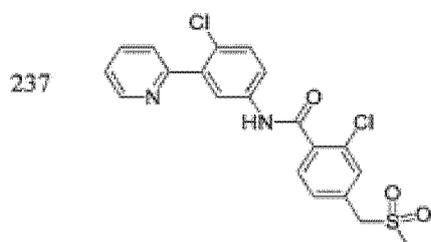


10



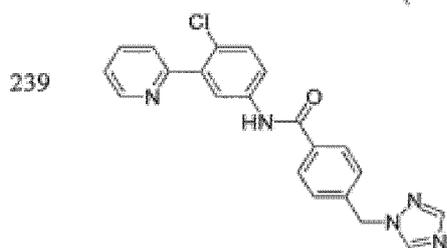
20

25



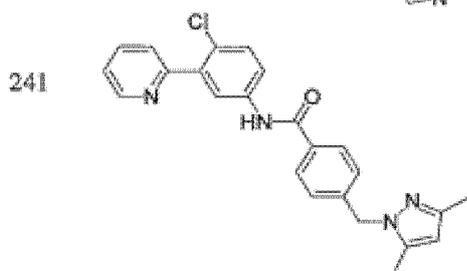
30

35



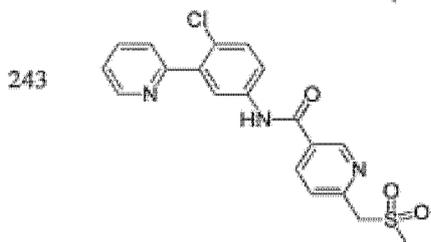
40

45



50

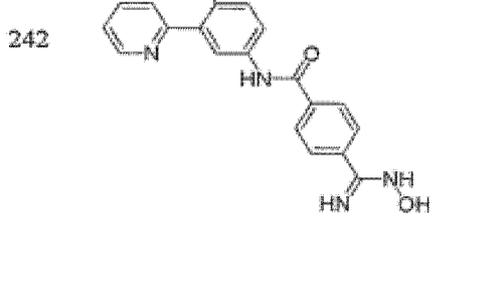
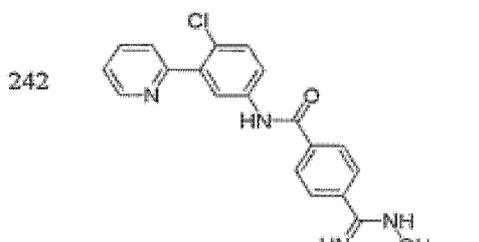
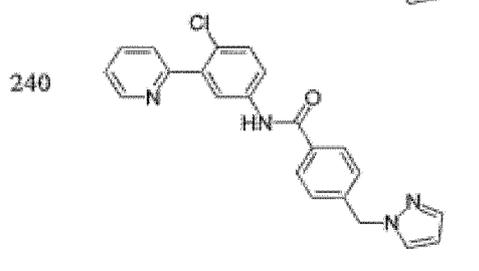
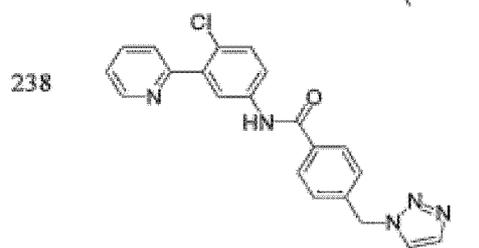
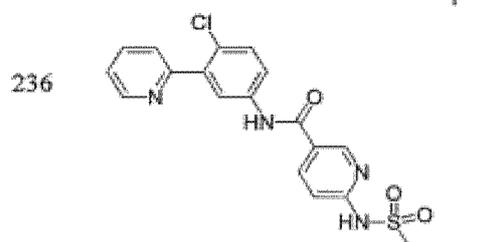
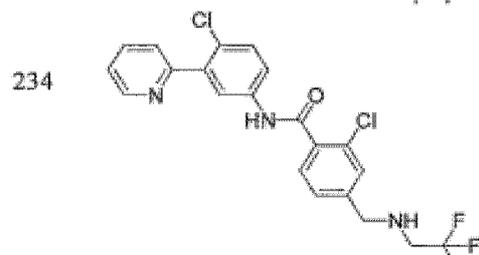
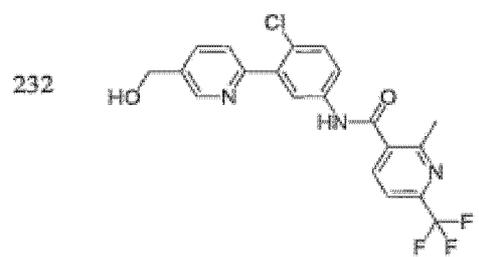
55



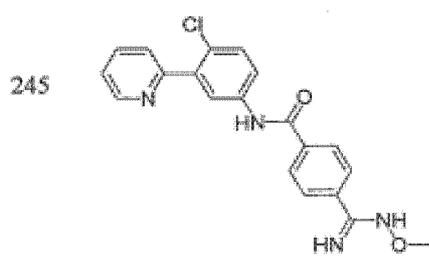
60

65

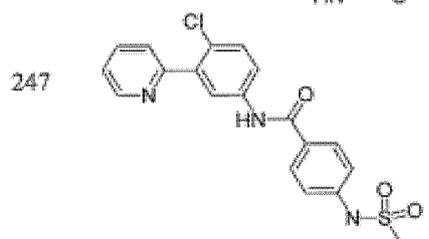
70



5



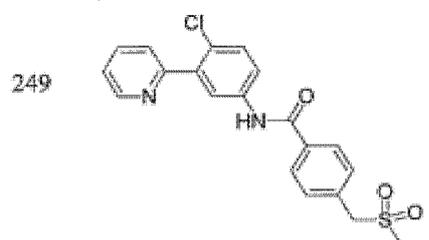
10



15

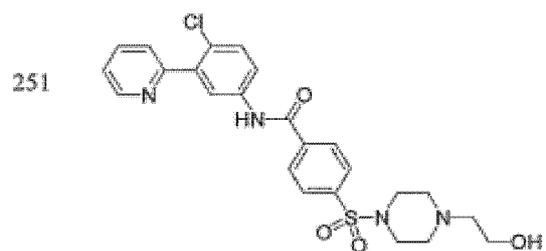
20

25



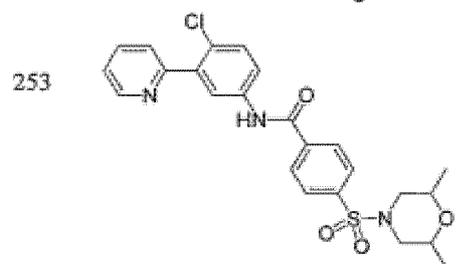
30

35



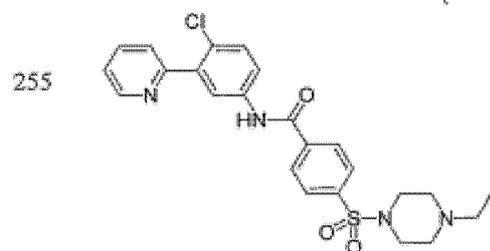
40

45



50

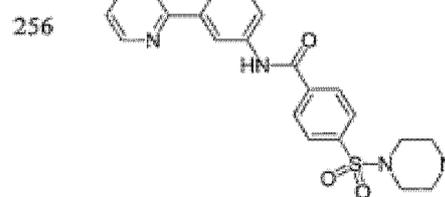
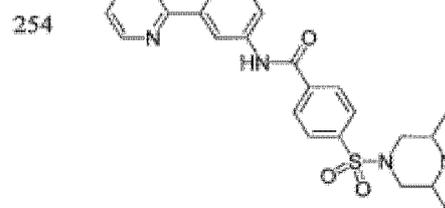
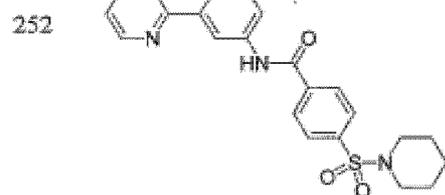
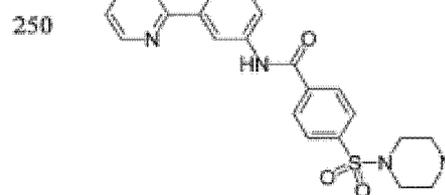
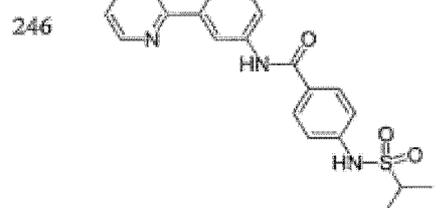
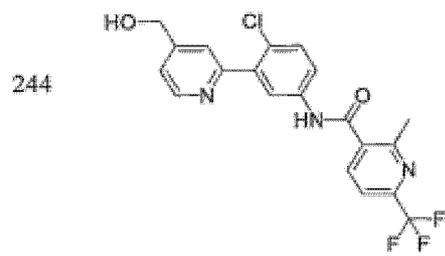
55



60

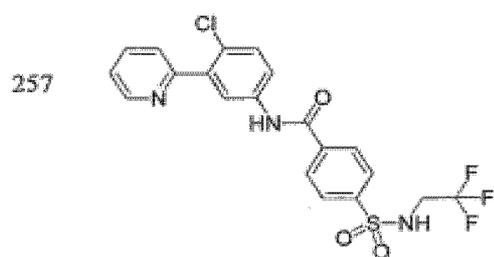
65

70

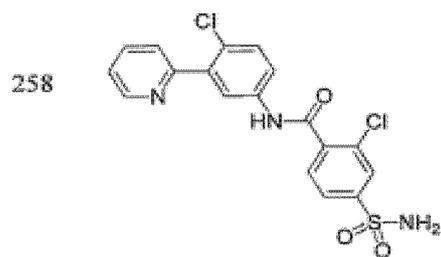


70

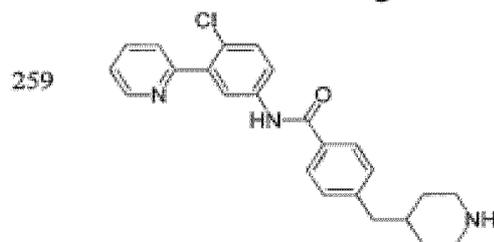
5



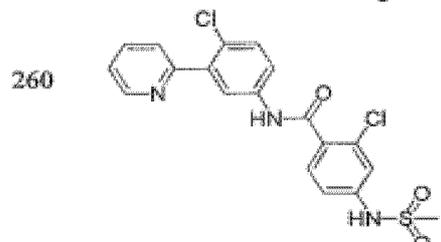
10



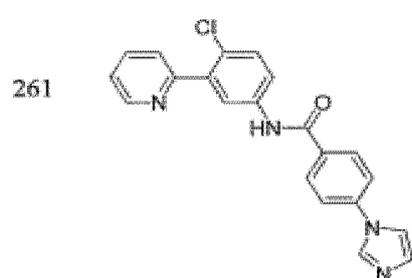
15



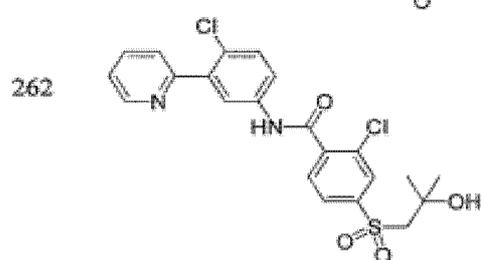
20



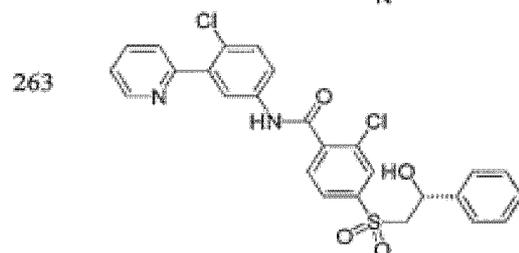
25



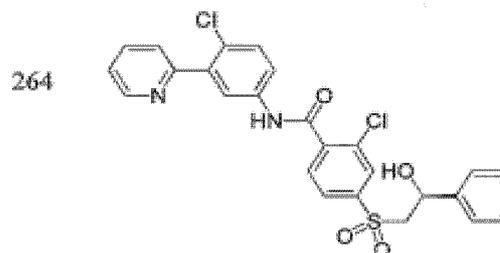
30



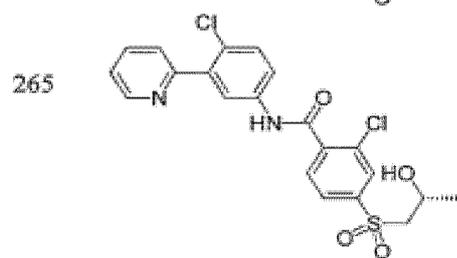
35



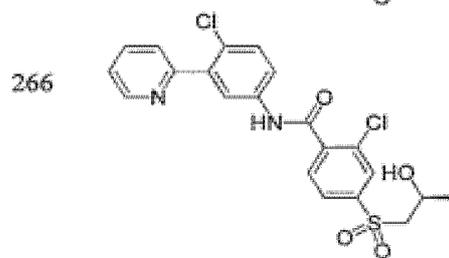
40



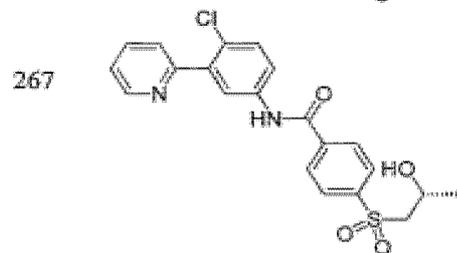
45



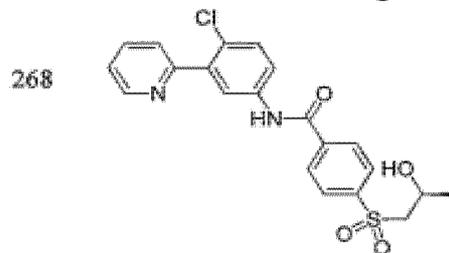
50



55



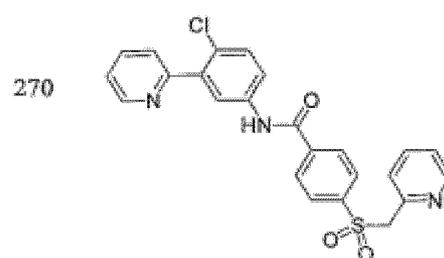
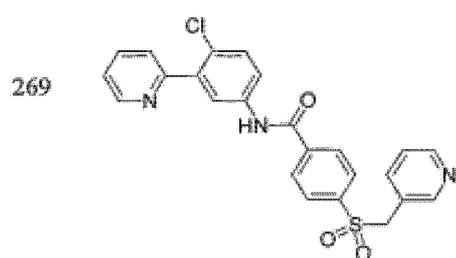
60



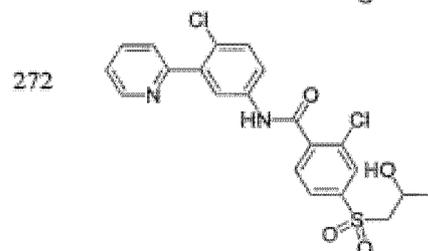
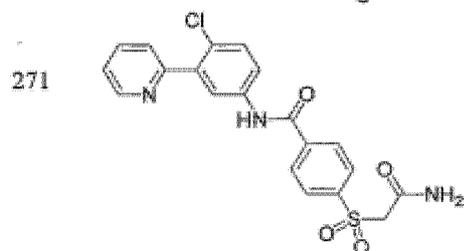
65

70

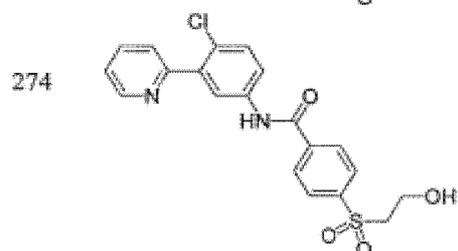
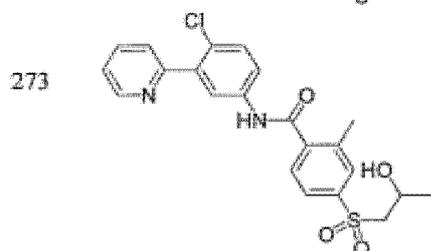
5



10



15

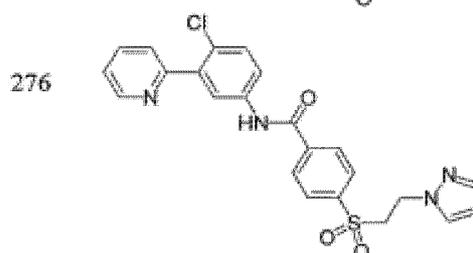
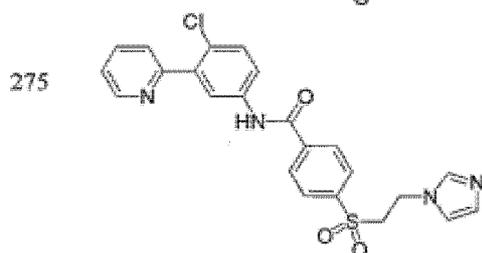


20

25

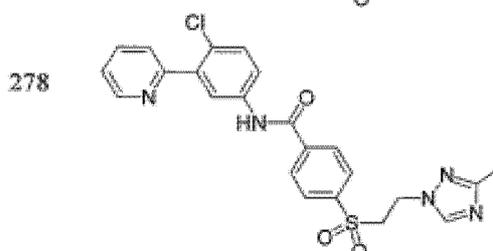
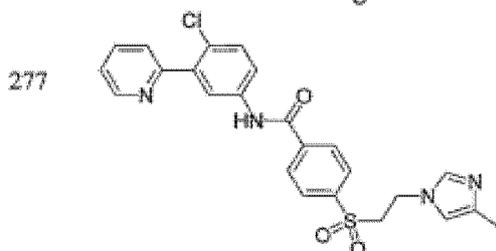
30

35



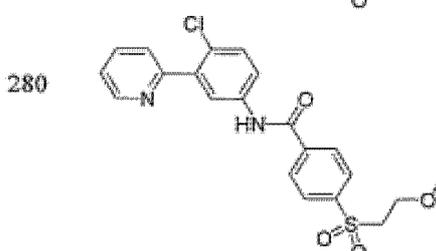
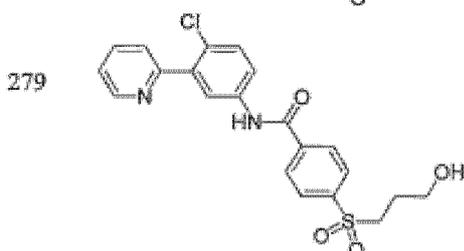
40

45



50

55



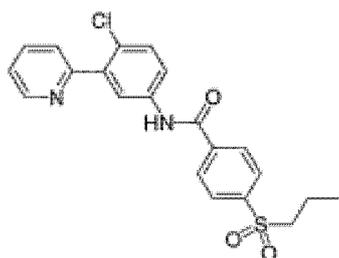
60

65

70

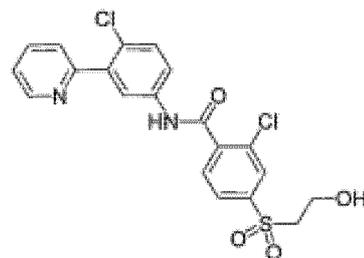
5

281



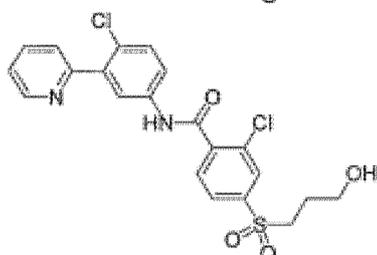
10

282



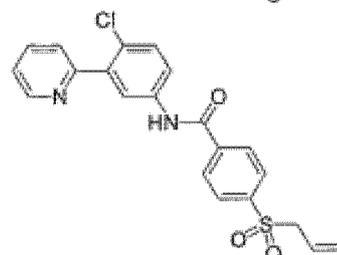
15

283



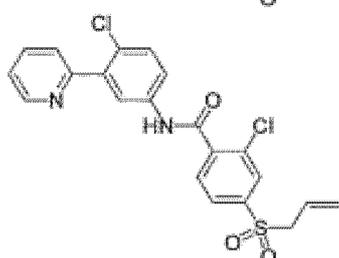
20

284



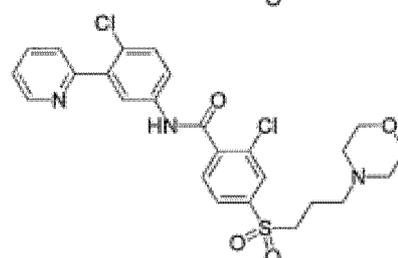
25

285



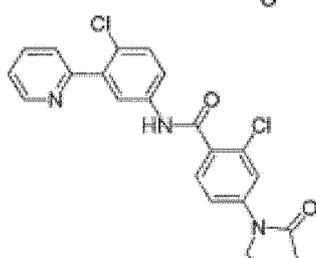
30

286



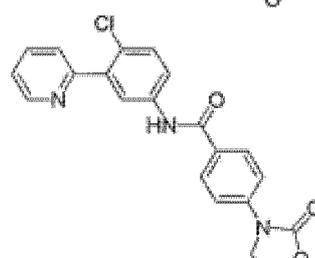
35

287



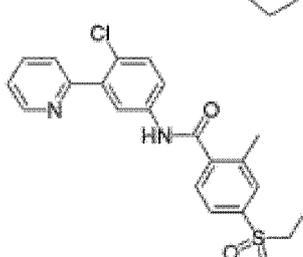
40

288



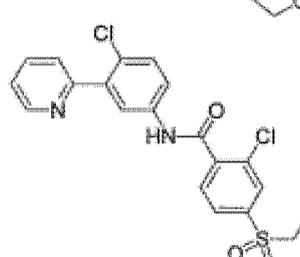
45

289



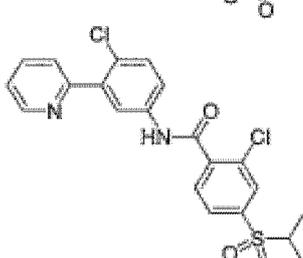
50

290



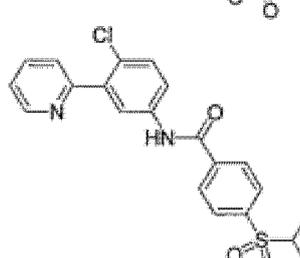
55

291



60

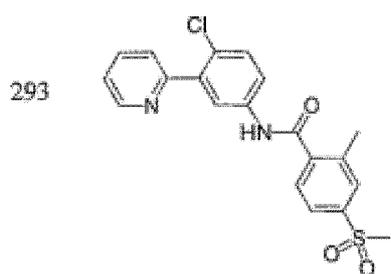
292



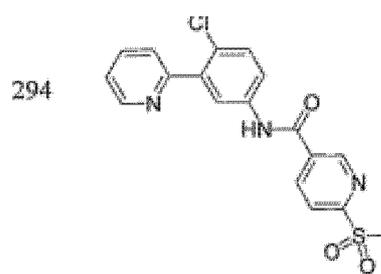
65

70

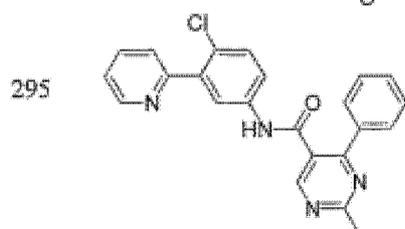
5



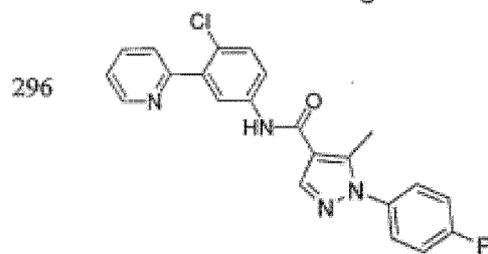
10



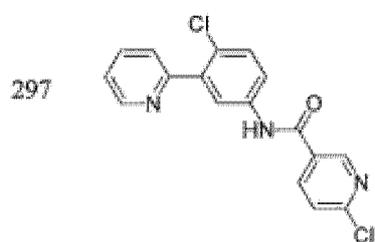
15



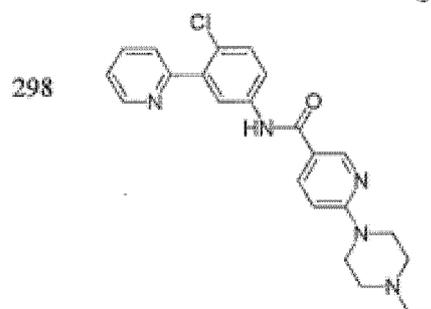
20



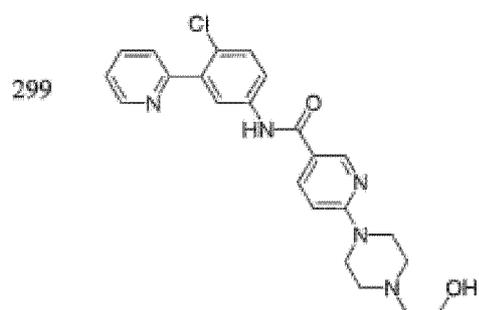
25



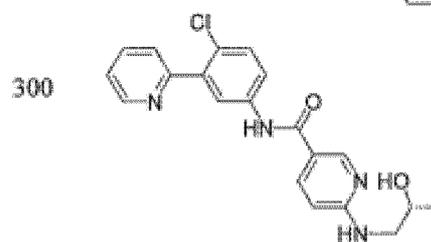
30



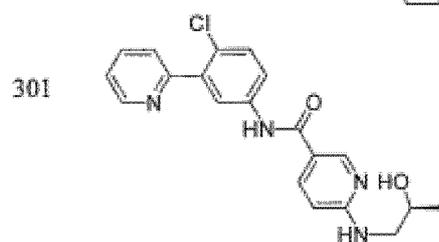
35



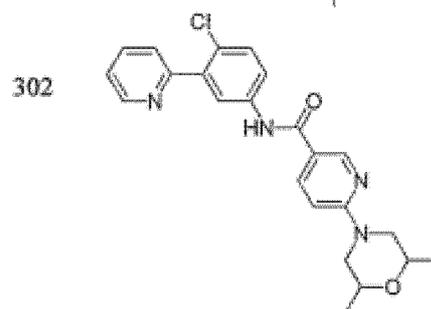
40



45



55



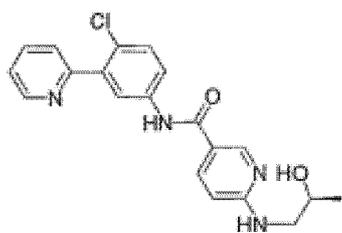
60

65

70

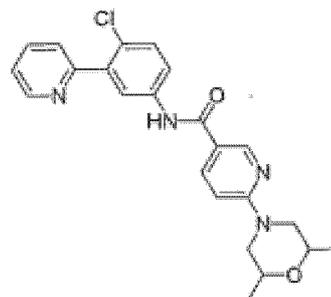
5

303



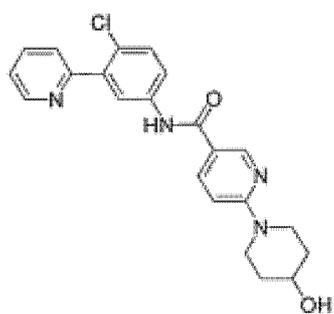
10

304



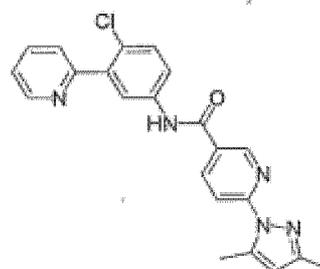
15

305



20

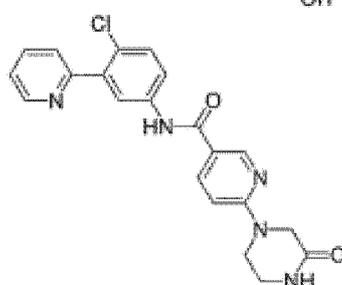
306



25

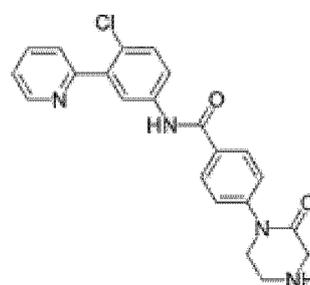
30

307



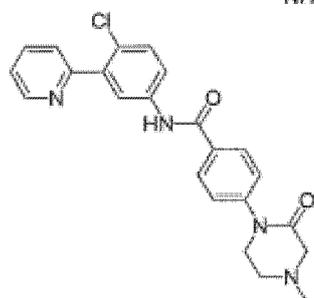
35

308



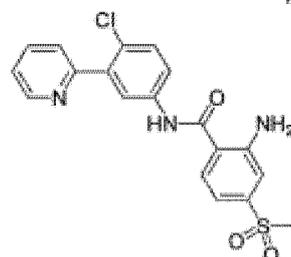
40

309



45

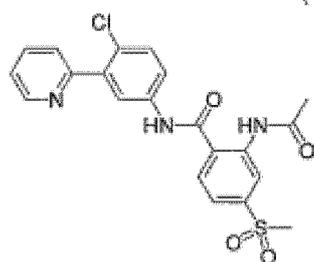
310



50

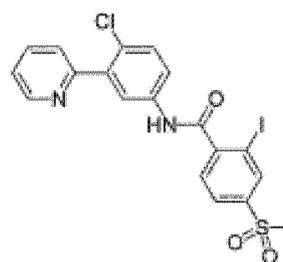
55

311



60

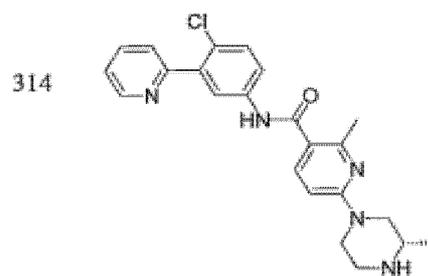
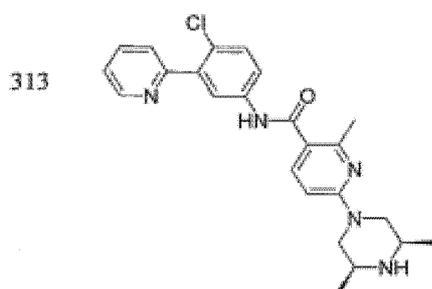
312



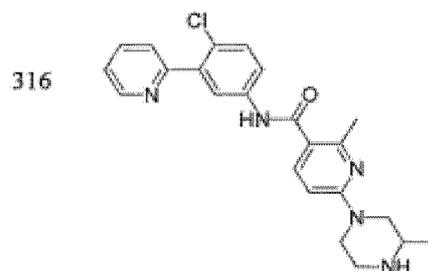
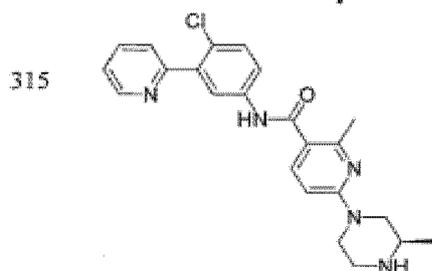
65

70

5

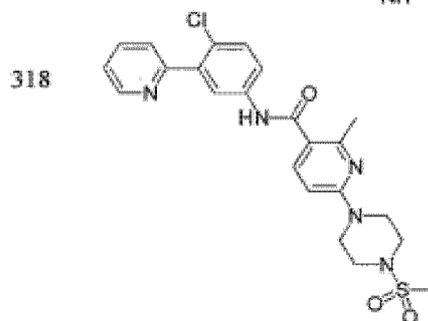
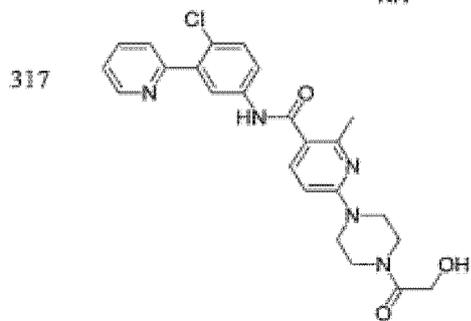


10



20

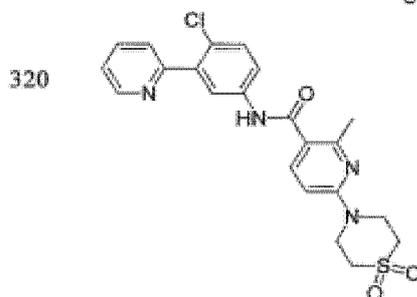
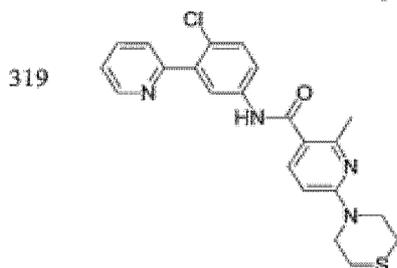
25



30

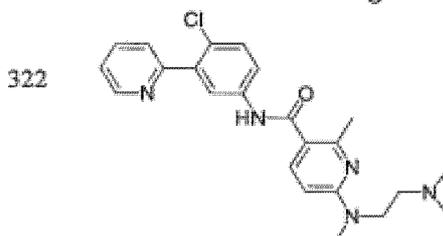
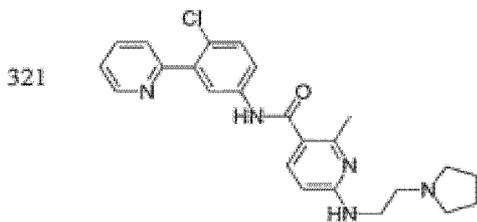
35

40



45

50



55

60

65

70

5

10

15

20

25

30

35

40

45

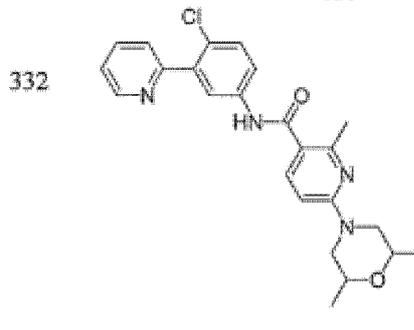
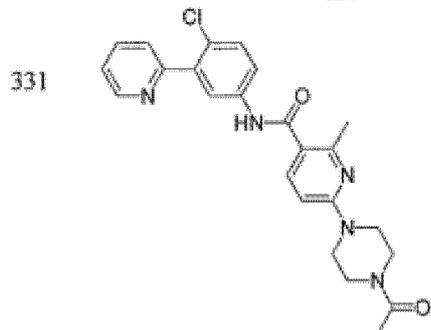
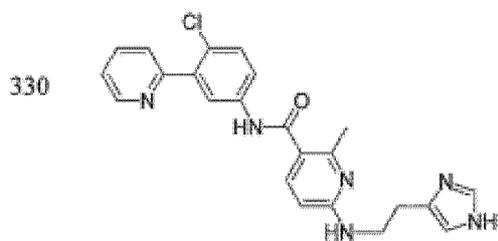
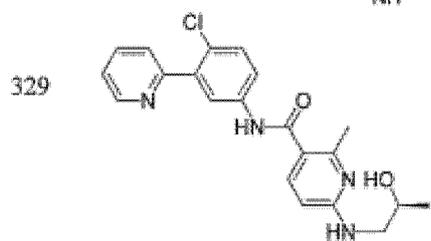
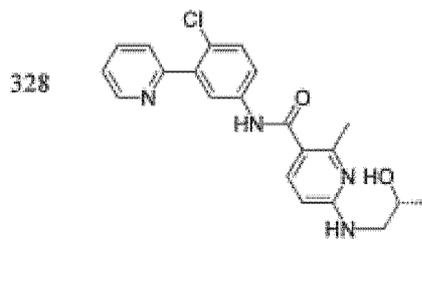
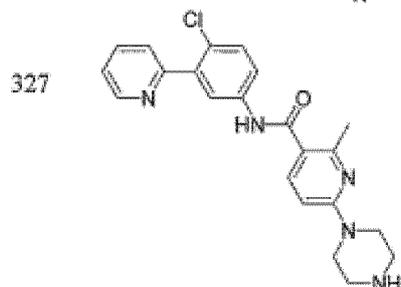
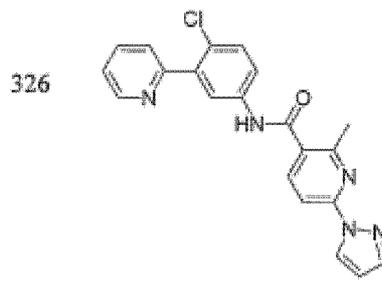
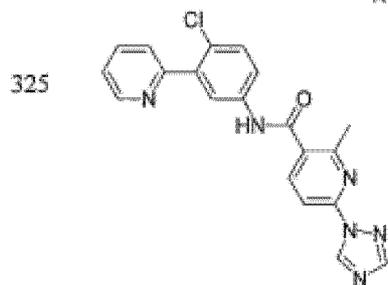
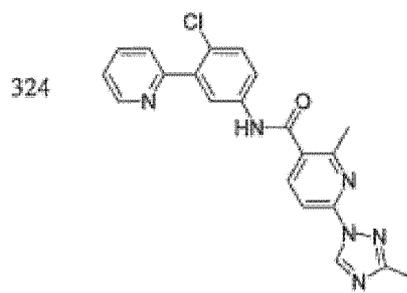
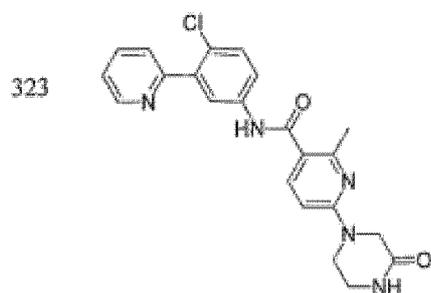
50

55

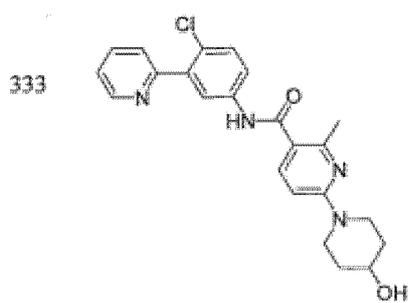
60

65

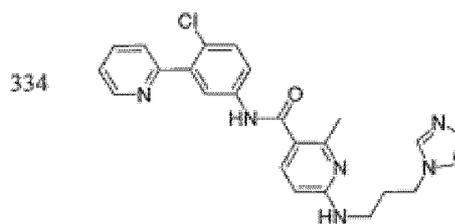
70



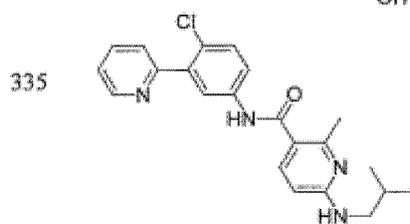
5



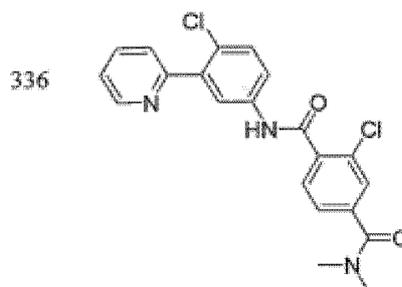
10



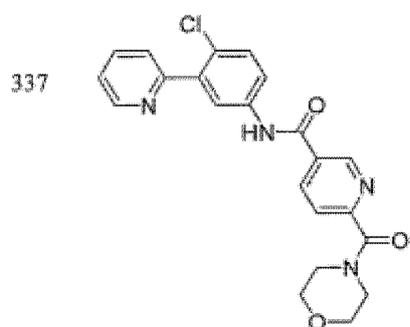
15



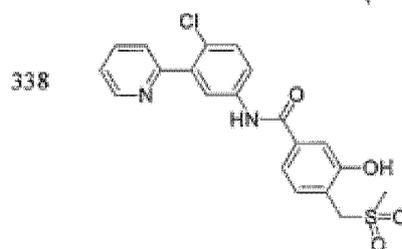
20



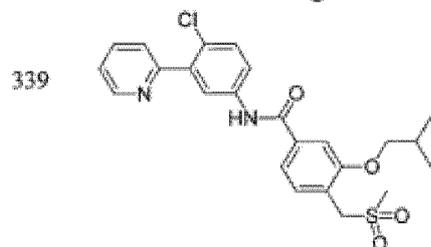
25



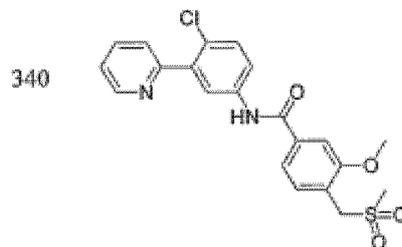
30



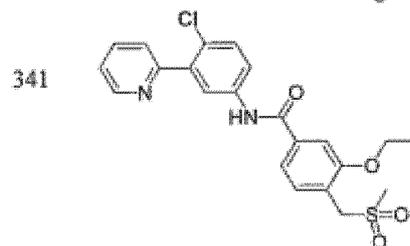
35



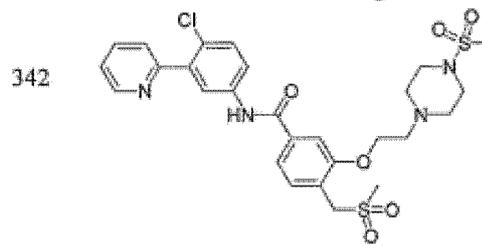
40



45



50



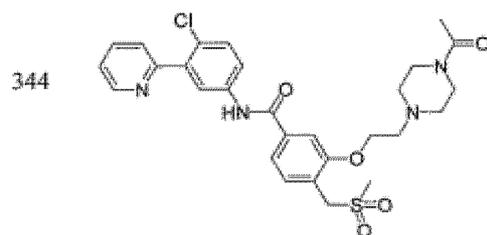
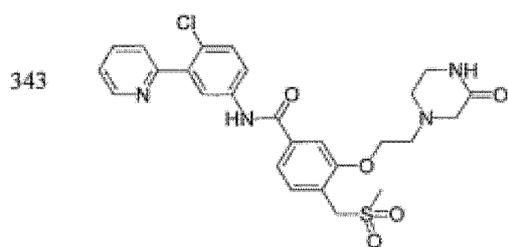
55

60

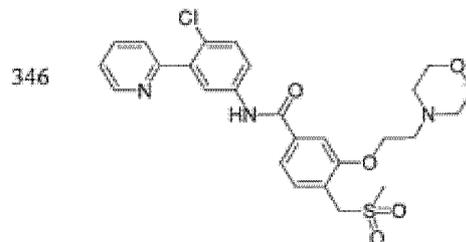
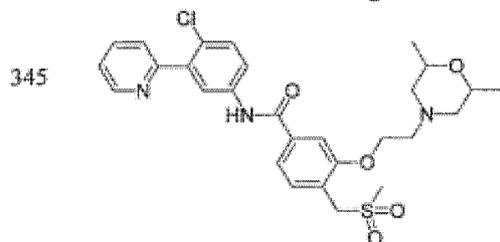
65

70

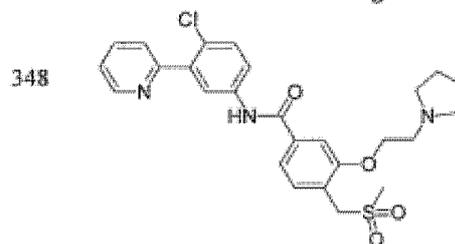
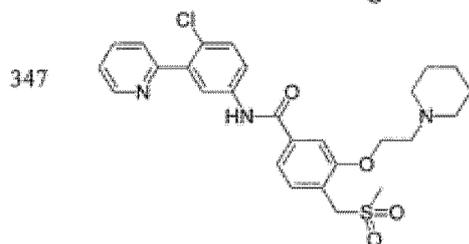
5



10

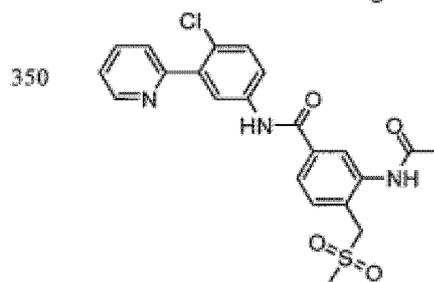
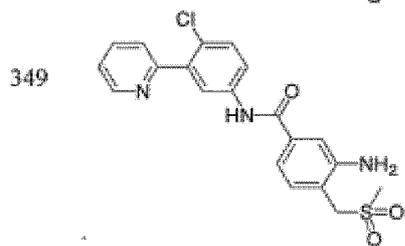


15



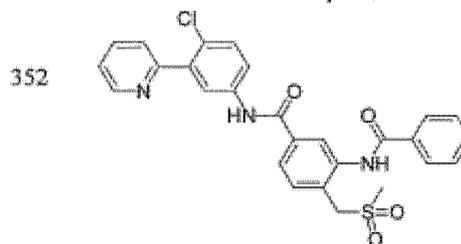
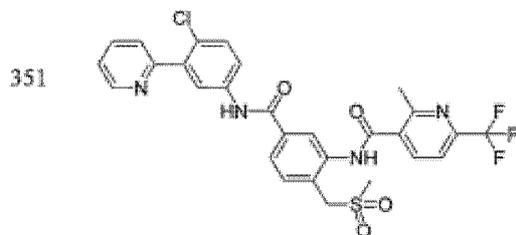
20

25



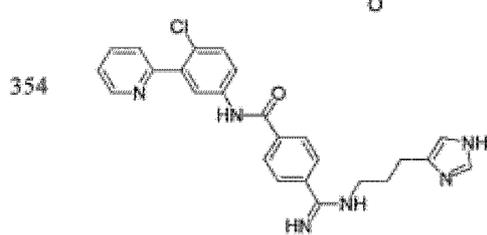
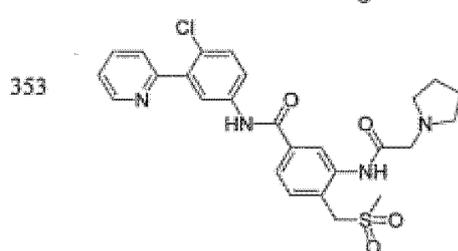
30

35



50

55

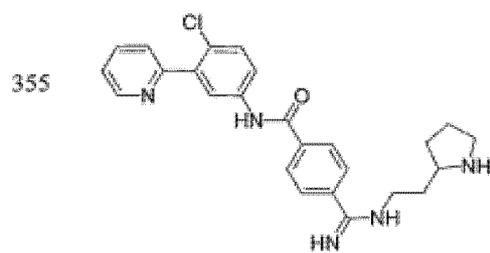


60

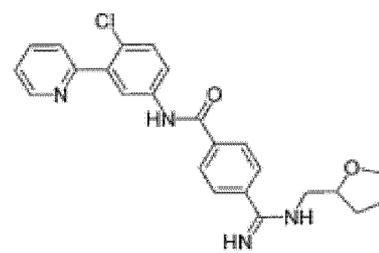
65

70

5

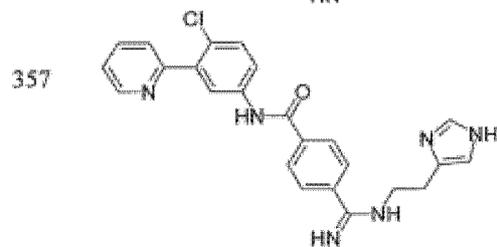


356

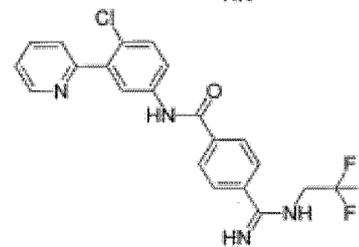


10

15

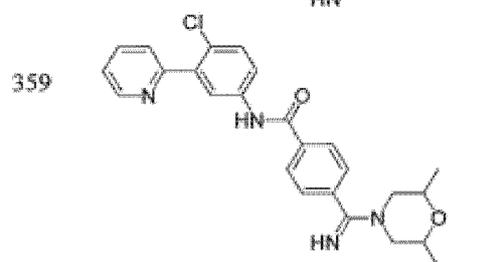


358

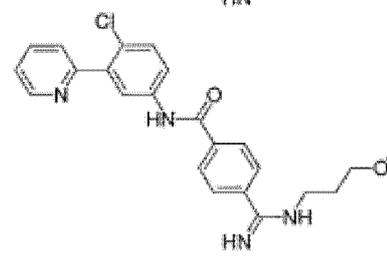


20

25

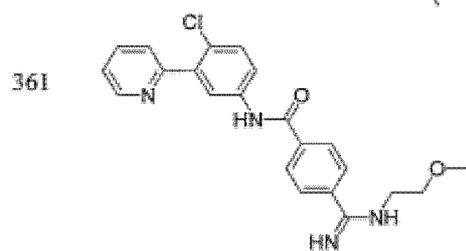


360

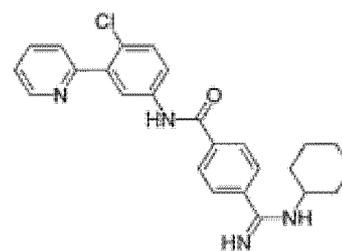


30

35

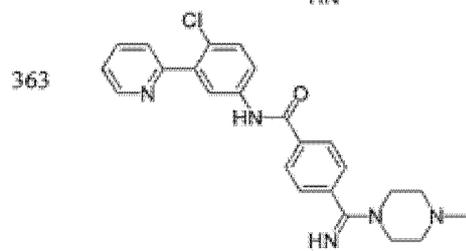


362

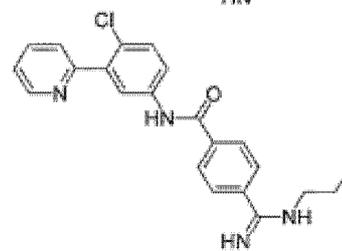


40

45

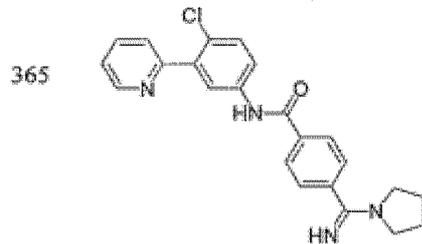


364

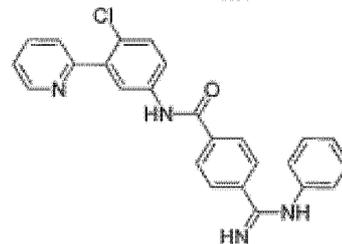


50

55



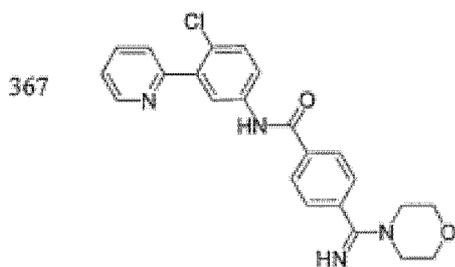
366



65

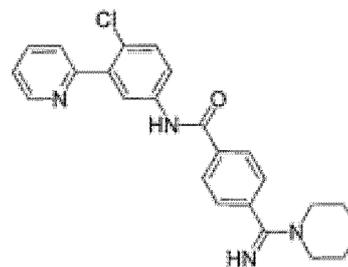
70

5



10

368



15

Соединения настоящего изобретения могут содержать один или больше асимметричных атомов углерода. Соответственно соединения могут существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или их смесей. Рацематы, диастереомеры или энантиомеры могут использоваться в процессе синтеза как исходные вещества или интермедиаты. Диастереомерные соединения можно разделить хроматографией или кристаллизацией. Аналогично этому, энантиомерные соединения можно разделить теми же методами или другими, известными в соответствующей области. Каждый асимметричный атом углерода может быть в конфигурации R или S, и обе эти конфигурации относятся к области настоящего изобретения.

25

Изобретение охватывает также пролекарства описанных выше соединений. Подходящие пролекарства включают известные аминозащитные и карбоксизащитные группы, которые при физиологических условиях снимаются, например, гидролизом, позволяя получить родительское соединение. Отдельным классом пролекарств являются соединения, в которых атом азота, входящий в состав амина, амидино, аминоалкиленамина, иминоалкиленамина или гуанидино групп содержит в качестве заместителя гидроксигруппу (OH), алкилкарбонильную (-CO-R) группу, алкоксикарбонильную (-CO-OR) или ацилоксиалкилалкоксикарбонильную (-CO-O-R-O-CO-R) группу, где R представляет собой моно- или двухвалентную группу, определенную выше, или группу формулы -C(O)-O-CP1P2-галоалкил, где P1 и P2 могут быть одинаковыми или различными группами и представляют собой H, низший алкил, низшую алкоксигруппу, цианогруппу, гало-низший-алкил или арил. Пролекарства получают взаимодействием описанных выше соединений настоящего изобретения с активированным ацильным соединением, в результате которого атом азота настоящего изобретения связывается с карбонилем активированного ацильного соединения. Подходящие активированные карбонильные соединения содержат

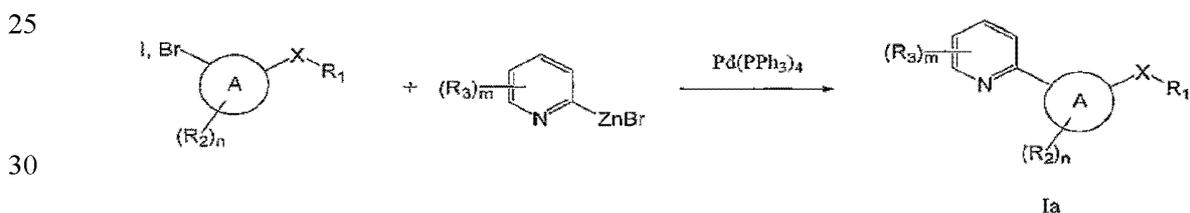
40

хорошую уходящую группу, связанную с карбонильным атомом, и включают ацилгалиты, ациламины, соли ацилпиридиния, ацилалкоксиды, в особенности ацилфеноксиды, такие как паранитрофенокси ацил, динитрофенокси ацил, фторофенокси ацил и дифторофенокси ацил. Обычно, реакции бывают экзотермичны и протекают в инертных растворителях при пониженных температурах, например от -78 до -50°C . Кроме того, обычно, такие реакции проводят в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия или бикарбонат натрия, или органического основания, например амина, включая пиридин, TEA и т.д. Один из способов приготовления пролекарств описан в заявке USSN 08/843369, поданной 15 апреля 1997 года (соответствует публикации РСТ WO 9846576), содержание которой включено сюда по ссылке во всей своей полноте.

Описание синтеза

Соединения настоящего изобретения получают с использованием стандартных методик органического синтеза из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов. Если процедуры синтеза, используемые для получения соединений настоящего изобретения, зависят от присутствующих в молекуле соединения конкретных заместителей, или если в процессе синтеза требуются стандартные процедуры введения или снятия защиты, то это будет отмечено далее. Соединения настоящего изобретения, в которых Y отсутствует, могут быть получены по методу присоединения Негиши (Negishi coupling) в соответствии со следующей общей схемой 1:

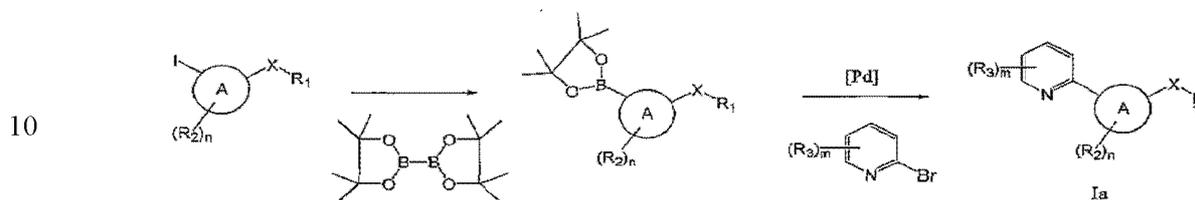
Схема 1



В этой реакции пиридилцинк бромид (или, альтернативно, пиридилцинк хлорид) взаимодействует с иодо- или бромозамещенным циклом А с получением финального соединения Ia. Альтернативно, соединение Ia изобретения можно получить с помощью реакции присоединения Судзуки (Suzuki coupling) из борированного цикла А с образованием непосредственной связи между

соответствующим пиридилом и циклом А по схеме 2.

5 **Схема 2**



Галоген-замещенный цикл А взаимодействует с эфиром борной кислоты, таким как пинакол диборан, в присутствии палладиевого катализатора, такого как PdCl₂(dppf), полученный эфир бороната нагревают совместно с 2-галогензамещенным пиридином и палладиевым катализатором с получением

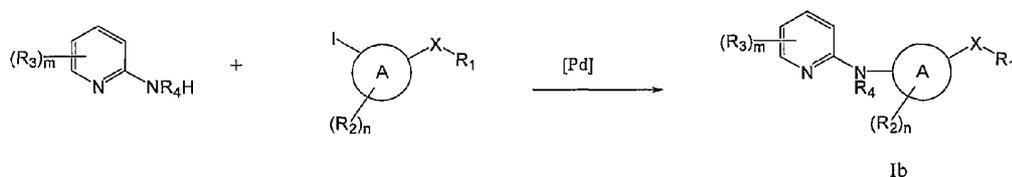
15

20

финального соединения изобретения Ia.

Соединения настоящего изобретения, в которых Y соответствует NR₄, можно получить аминированием галогензамещенного цикла А с требуемым 2-аминопиридином на палладиевом катализаторе в соответствии со схемой 3.

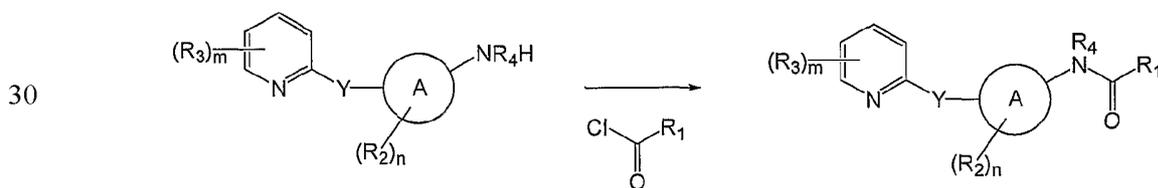
Схема 3



Соединения настоящего изобретения, в которых Y соответствует NR₄CO, можно получить в соответствии с общей схемой 4, по которой аминзамещенный цикл А взаимодействует с требуемым ацилхлоридом Cl-C(O)-R₁.

25

Схема 4

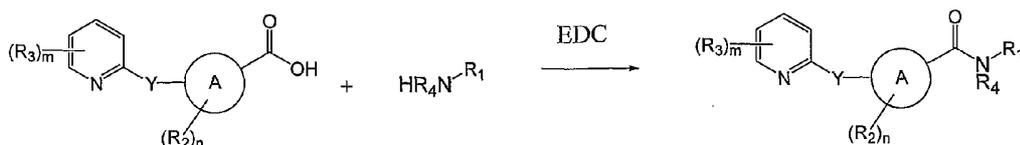


Альтернативно, такие соединения можно приготовить с помощью EDC-катализируемого присоединения карбоксизамещенного цикла А и

аминозамещенной группы R_1 , то есть, R_1NR_4H . По этой схеме можно также получать и тиоамидные соединения изобретения, то есть, когда X соответствует $NR_4C(S)$, используя при ацилировании соответствующий тиоацилхлорид $Cl-C(S)-R_1$.

Аналогично получают соединения настоящего изобретения, когда X соответствует $C(O)NR_4$. Для этого аминозамещенный цикл A реагирует с карбоксизамещенной группой R_1 в присутствии катализатора EDC, в соответствии со схемой 5.

Схема 5

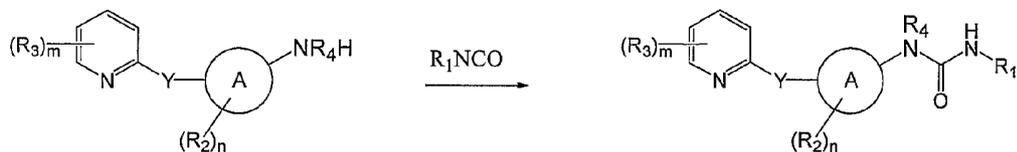


10

Для получения тиоамидных соединений изобретения (то есть, когда X соответствует $C(S)NR_4$) используют похожую схему. Для этого используется цикл A с соответствующим тио-карбоновым заместителем (например, $-C(S)OH$), или амид конвертируется с помощью реагента Лавессона (Lawesson's reagent).

Соединения настоящего изобретения, в которых X соответствует $NR_4C(O)NH$, можно получить по общей схеме 6, по которой аминозамещенный цикл A реагирует с соответствующим изоцианатом R_1-NCO .

Схема 6



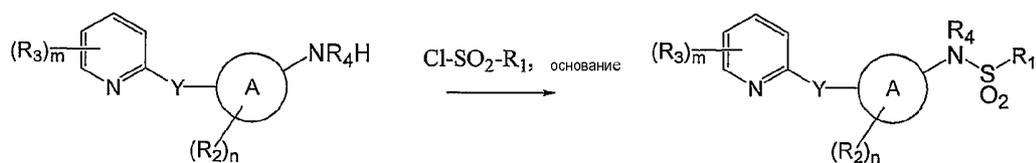
20

По подобной схеме получают также и соединения настоящего изобретения, содержащие тиомочевину, то есть, когда X соответствует $NR_4C(S)NH$. При этом вместо изоцианата R_1-NCO можно использовать соответствующий изотиоцианат R_1-NCS .

Соединения настоящего изобретения, в которых X соответствует NR_4SO_2 , можно получить по общей схеме 7, по которой аминозамещенный цикл A реагирует с соответствующим сульфонилхлоридом $R_1-S(O_2)Cl$ в присутствии ненуклеофильного основания, например, ТЕА или диизопропилэтиламина, с образованием требуемого сульфонамида.

Схема 7

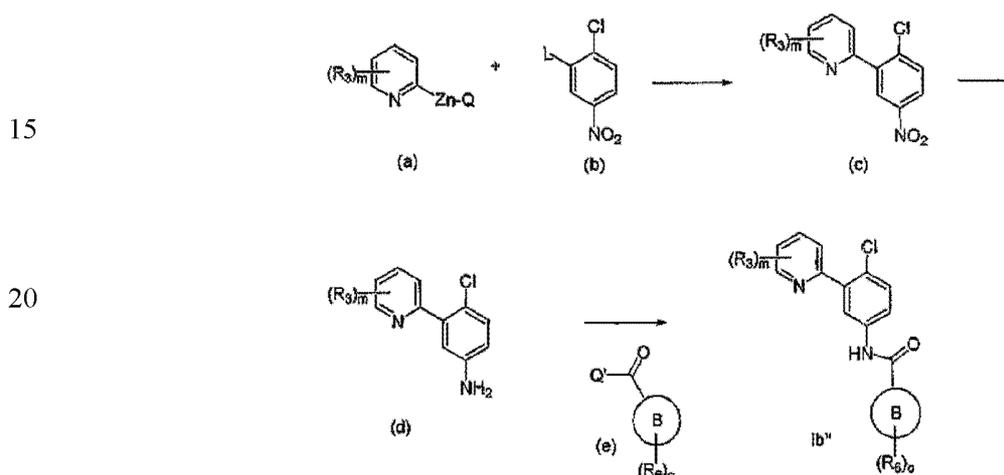
25



Для получения соединений настоящего изобретения, в которых X соответствует NR_4SO , обычно, вместо сульфонил хлорида $\text{R}_1\text{-S}(\text{O}_2)\text{Cl}$ используют соответствующий сулфинил хлорид $\text{R}_1\text{-SO-Cl}$.

5 Соединения настоящего изобретения, структура которых соответствует формуле Ib', где X соответствует NHCO (то есть формула Ib'') могут быть приготовлены по общей схеме 8, в которой R3, R6, m и o определены выше, а Q представляет собой Cl, Br или I; Q'-галоген, OH, OR, где R представляет собой активирующую группу; L - это Br, I или OTf (например, $\text{O-SO}_2\text{-CF}_3$).

10 Схема 8



25 Цинк-галогенид-пиридин (a) взаимодействует с 2-хлоро-5-нитробензолом (b) по реакции присоединения Негиши в присутствии подходящего катализатора, такого как комплекс палладия и тетра-кис(трифенилфосфина) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). В соответствии с одним аспектом этот катализатор стабилизирован трифенилфосфином (PPh_3). В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения Q представляет собой Br. В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения L представляет собой I. В соответствии с еще одним способом реализации изобретения реакция присоединения выполняется при температуре приблизительно от 50 до 60°C.

Нитробензольный реагент (b) можно получить в результате активации соответствующего амина (то есть 2-хлоро-5-нитроанилина) нитритом натрия в водном растворе серной кислоты и заменой его L- группой (например, KI, KBr). В соответствии с одним конкретным аспектом изобретения L представляет собой I. В соответствии с конкретным аспектом реакция осуществляется при температуре меньше приблизительно 15°C.

Полученный интермедиат (c) восстанавливают, например, Fe, Zn или SnCl₂ в присутствии кислоты с получением аминного интермедиата (d). В соответствии с одним конкретным направлением реализации изобретения интермедиат (c) восстанавливают железом, например, в присутствии раствора AcOH в EtOH. В соответствии с другим аспектом интермедиат (c) восстанавливают цинком, например, в присутствии раствора AcOH в EtOH. В соответствии с другим аспектом интермедиат (c) восстанавливают SnCl₂, например, в присутствии раствора AcOH в EtOH. В соответствии с конкретным аспектом реакция осуществляется при температуре около 60°C.

Наконец, интермедиат (d) взаимодействует с активированной кислотой (e) с образованием финального соединения Ib". В соответствии с одним аспектом активированная кислота (e) представляет собой ацилгалогенид (например, Q' - это хлорид) или активированный сложный эфир (например, Q' - это O- EDC). В соответствии с еще одним конкретным аспектом изобретения заключительная реакция проводится при температуре около 0°C.

Соединения настоящего изобретения ингибируют сигнальный путь белка hedgehog и полезны для лечения онкологических заболеваний, связанных с нарушениями этого пути, например, когда комплекс Patched не может подавить активность Smoothened ил и делает это неадекватно (фенотип утраты функции Ptc), или когда Smoothened сохраняет активность, несмотря на подавляющее действие Patched (фенотип приобретения функции Smo). Примеры онкологических заболеваний такого типа включают карциному базальных клеток, нейроэктодермальные опухоли, такие как медуллобластома, менингиома, гемангиома, глиобластома, аденокарцинома поджелудочной железы, сквамозная карцинома легких, мелкоклеточная карцинома легких, немелкоклеточная карцинома легких, хондросаркома, карцинома молочной железы, рабдомиосаркома, эзофагеальный рак, рак желудка, желчных путей, почек, а также

карцинома щитовидной железы. Соединения настоящего изобретения можно вводить до, одновременно и после проведения другого противоракового лечения, такого как лучевая или химиотерапия. Подходящие для цитостатической химиотерапии соединения включают, но не ограничиваются: (i) антиметаболиты, например цитарабин, флударабин, 5-фторо-5-деоксиуридин, гемцитабин, гидроксимочевину или метотрексат; (ii) расщепляющие ДНК агенты, такие как блеомицин; (iii) агенты, вводящие в ДНК перекрестные сшивки, такие как хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид или азотный аналог иприта; (iv) интеркалирующие агенты, такие как адриамицин (доксорубицин) или митоксантрон; (v) ингибиторы синтеза протеинов, такие как L-аспарагиназа, циклогексимид, пурамицин или дифтерийный токсин; (vi) яды, действующие на топоизомеразу I, например камптотецин или топотекан; (vii) яды, действующие на топоизомеразу II, например этопозид (VP-16) или тенипозид; (viii) агенты, действующие на микротрубочки, такие как колцемид, колхицин, паклитаксел, винбластин или винкристин; (ix) ингибиторы киназ, такие как флавопиридол, стауроспорин, STI571 (CPG 57148B) или UCN-01 (7-гидроксистауроспорин); (x) различные изучаемые в настоящее время агенты, такие как тиоплатин, PS-341, фенбутиран, ET-18-ОСНЗ или ингибиторы фарнезилтрансферазы (L-739749, L-744832); полифенолы, такие как кверцетин, резвератрол, пицеатаннол, галлат эпигаллокатехина, теафлавины, флаванолы, полицианидины, бетулиновая кислота и их производные; (xi) гормоны, такие как глюкокортикоиды или фенретинид; (xii) антагонисты гормонов, такие как тамоксифен, финастерид или антагонисты LHRH. В соответствии с одним аспектом изобретения соединения настоящего изобретения можно вводить совместно с цитостатическим соединением, выбранным из группы, содержащей цисплатин, доксорубицин, таксол, таксотер и митомицин С.

Еще один класс активных соединений, которые могут использоваться в настоящем изобретении, - это вещества, способные сенситизировать или индуцировать апоптоз, связываясь с рецепторами смерти (агонисты рецепторов смерти). Такие агонисты рецепторов смерти включают фактор некроза опухолей (TNF- α), фактор некроза опухолей β (TNF- β , лимфотоксин- α), LT- β (лимфотоксин- β), TRAIL (Apo2L, лиганд DR4), лиганд CD95 (Fas, APO-1), лиганд TRAMP (DR3, Apo-3), лиганд DR-6, а также фрагменты или производные любого из указанных лигандов. В соответствии с конкретным аспектом лиганд рецептора смерти представляет собой TNF- α . В соответствии с другим аспектом лиганд рецептора смерти представляет собой Apo2L/TRAIL. Более того, к числу

агонистов рецепторов смерти относятся также антитела-агонисты к ним, такие как anti-CD95, anti-TRAIL-R1 (DR4), anti-TRAIL-R2 (DR5), anti-TRAIL-R3, anti-TRAIL-R4, anti-DR6, anti-TNF-R1 и anti-TRAMP (DR3), а также фрагменты или производные любого из перечисленных антител.

5 Для сенситизации клеток к апоптозу соединения настоящего изобретения можно использовать совместно с лучевой терапией. Фраза "лучевая терапия" означает использование электромагнитного или корпускулярного излучения для
10 лечения неоплазии. Лучевая терапия основана на предположении, что направленная на целевую область высокая доза радиации приведет к смерти репродуцирующих клеток как в раковой, так и в нормальной тканях. Дозировка радиации, в общем случае, описывается в терминах поглощенной дозы радиации (rad), времени и фракционирования и должна быть тщательно определена онкологом. Количество излучения, которое получает пациент, зависит от различных факторов, включающих локализацию опухоли по отношению к другим
15 органам и степень ее развития. Примеры радио-терапевтических агентов предлагаются, но не ограничиваются, в руководствах по лучевой терапии и известны в соответствующей области (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I и Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol. 1, 1993)). Последние достижения в области лучевой терапии включают трехмерную
20 конформную радиацию внешнего луча, лучевую терапию с модулируемой интенсивностью (ЛТМИ, IMRT), стереотактическую радиохимию и брахитерапию (внутриканевую лучевую терапию), в последнем случае источник излучения помещается непосредственно в опухоли (имплантированное "семя"). Эти новые способы позволяют доставить к опухоли более высокие дозы радиации, что
25 объясняет их более высокую эффективность по сравнению со стандартной лучевой терапией внешнего луча.

 Наиболее полезной для радиотерапевтического применения считается ионизирующая радиация с помощью бета-излучающих радионуклидов. Это связано с умеренной энергетической передачей (linear energy transfer (LET))
30 ионизирующих частиц (электронов) и промежуточным диапазоном ее проникновения в ткань (как правило, несколько миллиметров). Гамма-излучение передает меньшую дозу на значительно большие расстояния. Альфа-частицы представляют другую крайность, они доставляют очень высокую дозу LET, но характеризуются чрезвычайно ограниченным интервалом проникновения и потому

должны находиться в тесном контакте с клетками обрабатываемой ткани. Кроме того, обычно источником альфа-излучения являются тяжелые металлы, что ограничивает возможную химию и приводит к лишнему риску, связанному с утечкой радионуклидов из обрабатываемой области. В область действия настоящего изобретения входят все типы излучателей, в зависимости от конкретной опухоли. Более того, настоящее изобретение охватывает также и неионизирующую радиацию, например, ультрафиолетовое излучение (УФ), видимый свет высокой энергии, микроволновое излучение (терапия гипертермией), инфракрасное излучение (ИК) и лазеры. В конкретном аспекте настоящего изобретения используется УФ-излучение.

Соединения настоящего изобретения ингибируют ангиогенез и потому они полезны для лечения заболеваний или состояний, опосредуемых ангиогенезом, таких как опухоли, в особенности твердые опухоли, такие как опухоли толстой кишки, легких, поджелудочной железы, яичников, молочной железы, а также глиомы. Более того, соединения настоящего изобретения полезны для лечения макулярной дегенерации, например, сырой возрастной макулярной дегенерации. Соединения настоящего изобретения полезны также для лечения воспалительных/иммунных заболеваний, например, болезни Крона, воспаления кишечника, синдрома Гужеро-Шенгрена, астмы, отторжения пересаженных органов, системной красной волчанки, ревматоидного и псориатического артрита, псориаза и рассеянного склероза. Соединения настоящего изобретения полезны также и для депиляции.

Настоящее изобретение включает также фармацевтические композиции или медикаменты, содержащие соединения настоящего изобретения и терапевтически инертный носитель, разбавитель или наполнитель, а также методы использования соединения изобретения для приготовления таких композиций и медикаментов. Как правило, соединения настоящего изобретения, используемые в его формулах, смешивают при комнатной температуре, соответствующем рН и желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, то есть носителями, которые нетоксичны для реципиентов в концентрациях и дозах, используемых при приготовлении лекарств на основе природных средств. рН составов в основном зависит от конкретного метода применения и концентрации соединения, но может колебаться приблизительно от 3 до 8. Примером является ацетатный буфер с рН 5. Используемые соединения могут быть в стерильной упаковке. Соединения могут

храниться в виде сухих композиций, но лиофилизированные составы или водные растворы также приемлемы.

Композиции настоящего изобретения могут составляться, дозироваться и вводиться так, чтобы это было согласовано с принципами надлежащей
5 медицинской практики. Факторы, которые необходимо учитывать в этой связи, включают конкретное заболевание, конкретное млекопитающее, которое надо лечить, клиническое состояние индивидуального пациента, причину заболевания, область доставки агента, метод его введения, схему введения, а также другие факторы, известные практикующим врачам. "Эффективное количество"
10 вводимого соединения определяется этими факторами и представляет собой минимальное количество, необходимое для того, чтобы снизить прохождение сигнала по пути hedgehog, или минимальное количество, необходимое для того, чтобы вызвать уменьшение размера, объема или массы опухоли, развившейся в ответ на усиленный сигнальный путь hedgehog, или для снижения скорости роста
15 размера, объема или массы такой опухоли по сравнению с ее ростом в отсутствие соединения настоящего изобретения. Альтернативно, "эффективное количество" соединения может означать такое его количество, которое необходимо для уменьшения числа злокачественных клеток или скорости увеличения этого числа. Альтернативно, "эффективное количество" может означать такое количество
20 соединения настоящего изобретения, которое необходимо для увеличения выживаемости пациентов, страдающих от злокачественных опухолей, чувствительных к сигнальному пути hedgehog. Такое количество может быть ниже количества вещества, токсичного для нормальных клеток или для млекопитающего в целом. Что касается незлокачественных показаний, то "эффективное
25 количество" означает количество соединения настоящего изобретения, необходимое для снижения интенсивности конкретного показания или симптомов заболевания.

В общем случае, первоначальное эффективное количество соединения настоящего изобретения на одну дозу при введении парентерально находится в
30 интервале приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг, например, приблизительно от 0,1 до 20 мг/кг веса тела пациента в день, например от 0,3 до 15 мг/кг/день. Оральная форма введения, например, таблетки или капсулы, может содержать приблизительно от 25 до 1000 мг соединения настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться любыми подходящими способами, включая оральный, топический, трансдермальный, парентеральный, подкожный, ректальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный и интраназальный, а также, если это требуется для локального лечения, вещество
5 может вводиться непосредственно в поврежденный участок.

Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутри-брюшинное и подкожное введение. Примером подходящей оральной формы введения является таблетка, содержащая около 25, 50, 100, 250 или 500 мг соединения настоящего изобретения в смеси
10 приблизительно с 90-30 мг безводной лактозы, 5-40 мг краскармелозы натрия, 5-30 мг поливинилпирролидона (PVP) K30 и около 1-10 мг стеарата магния. Сначала порошкообразные ингредиенты смешивают вместе и затем добавляют к раствору PVP. Полученный состав можно высушить, гранулировать, смешать со стеаратом магния и спрессовать в таблетку с помощью обычного оборудования. Чтобы
15 получить аэрозольный состав, можно растворить, например, 5-400 мг соединения настоящего изобретения в подходящем буферном растворе, например в фосфатном буфере, и добавить тонирующее средство (например, такую соль, как хлорид натрия), если это нужно. Чтобы удалить примеси и загрязнения, раствор обычно фильтруют, например, на фильтре с размером пор 0,2 мкм. Топические составы
20 включают мази, кремы, лосьоны, порошки, растворы, маточные кольца, спреи, аэрозоли и капсулы. Мази и кремы состоят из водной или масляной основы с добавлением подходящих коагулирующих и/или гелеобразующих агентов и/или растворителей. Подобные основы могут включать воду и/или масло, такое как жидкий парафин, или растительные масла, например арахисовое или касторовое
25 масло, или растворитель, такой как полиэтиленгликоль. К числу возможных уплотняющих агентов относится мягкий парафин, стеарат алюминия, цетостеариловый спирт, полиэтиленгликоли, микрокристаллический или пчелиный воск. Лосьоны состоят из водного или масляного основания и могут содержать один или больше эмульсификаторов, стабилизаторов, диспергирующих, суспендирующих и коагулирующих агентов. Для составления порошков для
30 внешнего применения может использоваться любое подходящее порошковое основание, такое как тальк, лактоза или крахмал. Капли формулируют из водной или неводной основы, они содержат также по меньшей мере один диспергирующий, солюбилизующий или суспендирующий агент.

Примеры

Для более полного понимания настоящего изобретения необходимо
 5 обратиться к приводимым далее примерам. Однако не следует считать, что эти
 примеры ограничивают область действия изобретения.

Далее будут использованы следующие сокращения:

BuOH: butanol, бутанол;

DIPEA: diisopropylethylamine, диизопропилэтиламин;

10 DMA: NN-dimethylacetamide, NN-диметилацетамид;

DMAP: 4-dimethylaminopyridine, 4-диметиламинопиридин;

DME: 1,2-dimethoxyethane, 1,2-диметоксиэтан;

DMF: dimethylformamide, диметилформамид;

EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, 1-этил-3-(3-
 15 диметиламинопропил)карбодиимид;

HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
 hexafluorophosphate, гексафторофосфат O-(7-азобензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-
 тетраметилурония;

HPLC: high pressure liquid chromatography, жидкостная хроматография под
 20 высоким давлением;

MPLC: medium pressure liquid chromatography, жидкостная хроматография
 под средним давлением;

NBS: N-bromosuccinimide, N-бромосукцинимид;

TEA: triethylamine, триэтиламин;

25 TASF: tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate,
 дифторотриметилсилилат трис(диметиламино)сульфония;

THF: tetrahydrofuran, тетрагидрофуран;

EtOH: ethanol, этанол;

MeOH: methanol, метанол;

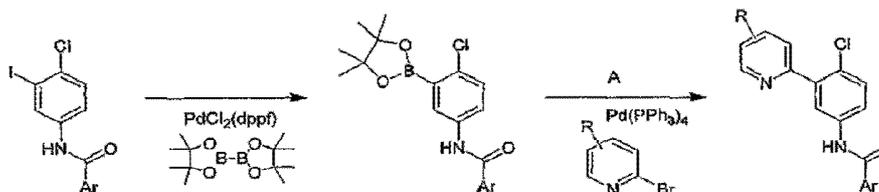
30 мкл: микролитр.

Все реагенты были закуплены, если не указано иначе. Реакции проводились в стеклянной посуде, высушенной в печи в атмосфере азота. Чувствительные к действию воздуха и влаги жидкости, и растворы вводили через шприц или канюлю из нержавеющей стали. Органические растворы концентрировали при пониженном давлении (около 15 мм рт.ст.) на роторном испарителе. Все используемые растворители были закуплены, если не указано иначе. Хроматографическую очистку продуктов осуществляли с помощью Isco CombiFlash Companion и среды. Времена реакций приводятся только для иллюстрации. За ходом реакции следили с помощью метода тонкослойной хроматографии (thin-layer chromatography (TLC)) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (liquid chromatography-massspectrometry (LC-MS)). Тонкослойную хроматографию проводили в планшетах с силикагелем-60 EM Science silica gel 60 F254 (250 мкм). Визуализацию полученных хроматограмм проводили методом флуоресцентного гашения. LC-MS проводили на спектрометре Shimadzu 10AD LC с колонкой Phenomenex (50×4.6 мм, 5 мкм), работающей с производительностью 3 мл/мин. При этом использовался детектор Shimadzu SPD-10A, с помощью которого осуществляли мониторинг при длине волны 214 и 254 нм. Масс-спектрометрию методом одиночного квадрупольного выполнения на масс-спектрометре компании Applied Biosystems. Спектры ядерного магнитного резонанса (nuclear magnetic resonance (NMR)) для ^1H снимали на спектрометре Varian Inova при 400 MHz и сравнивали с данными внутреннего стандарта (тетраметилсилан, TMS, TMS), выражая результат в частях на миллион (parts per million (ppm)). Данные для ^1H NMR записывали следующим образом: химический сдвиг (δ , ppm), множественность (s, singlet (синглет); bs, broad singlet (широкий синглет); d, doublet (дублет); t, triplet (триплет); q, quartet (квартет); quint, quintet (квинтет); sext, sextet (секстет); hept, heptet (гептет); m, multiplet (мультиплет); bm, broad multiplet (широкий мультиплет)), и интеграция. Структура и чистота всех финальных продуктов проверялась по меньшей мере одним из следующих методов: LC-MS, NMR, TLC.

30 Пример 1. Общая процедура.

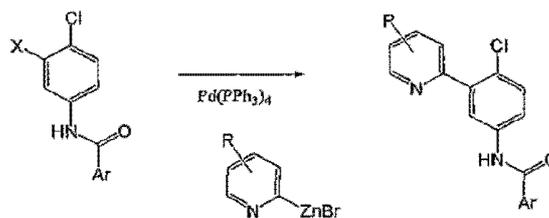
Соединения примеров 2-51 были получены в соответствии со следующими общими процедурами. А. Реакция присоединения Судзуки

5



2 М водный раствор карбоната калия (5.0 экв.) и смесь толуол:этанол 4:1 (2.5 мл) поместили в сосуд для микроволновой обработки, в котором уже находилась смесь соответствующего эфира бороната (2.6 экв.), арилгалида (0.35 ммоль, 1.0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0.04 экв.). Сосуд закупорили и при перемешивании нагревали в микроволновой печи 10 мин при температуре 160°C. После этого раствор вылили в 2 М водный раствор гидроксида натрия (20 мл), проэкстрагировали этилацетатом (2×20 мл), высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Требуемое вещество получили очисткой "сырого продукта" хроматографией на силикагеле (условия приведены ниже).

В. Реакция присоединения Неглиши



X=I или Br

R=H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

В предварительно высушенный в печи сосуд для микроволновой обработки добавили соответствующий арилгалид (1.0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0.04 экв.), а затем арилцинк бромид (0.5 М в THF, 2.5 экв.). Сосуд закупорили и при перемешивании нагревали в микроволновой печи 10 мин при температуре 140°C. "Сырую реакцию смесь" сконцентрировали и очистили хроматографией на силикагеле (условия приведены ниже), получив требуемый продукт.

25

С. Восстановление арильной нитрогруппы железом



R = I или пиридин-2-ил

К раствору порошка железа (6.0 экв.) в AcOH/EtOH (1:2, 2 M) при 60°C медленно добавили соответствующий нитроарил (1 ммоль, 1 экв.) в AcOH/EtOH (1:1, 0.42 M). Раствор перемешивали 30-60 мин при температуре 70°C.

- 5 Реакционную смесь охладили до 23°C, профильтровали через целит, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Маслянистый осадок растворили в этилацетате (30 мл), промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×15 мл) и водой (2×10 мл), высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Полученный маслянистый осадок использовали без дополнительной очистки.

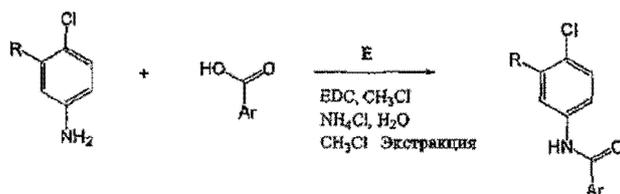
- 10 D. Формирование амидной связи.



R = I или пиридин-2-ил

- 15 К раствору анилина (1.0 экв.) и TEA (1.1-1.5 экв.) в метилен хлориде при указанной температуре добавили хлорид кислоты (1.05-1.1 экв.). Раствор перемешивали 0.5-3 ч, а затем вылили в насыщенный водный раствор NaHCO₃, дважды проэкстрагировали метилен хлоридом, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Требуемое соединение получили очисткой "сырого продукта" хроматографией на силикагеле (условия приведены ниже).

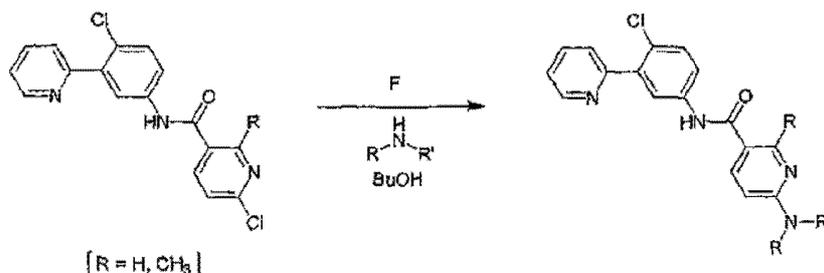
E. Образование амидной связи с EDC



R = H или пиридин-2-ил

К раствору анилина (1.0 экв.) и EDC (1.4 экв.) в метилен хлориде (0.7 М в анилине) добавили карбоновую кислоту (1.1 экв.). Раствор 2 ч перемешивали при температуре 23°C, а затем вылили в смесь 1:1 насыщенного водного раствора NH₄Cl и воды (1:1), дважды проэкстрагировали метилен хлоридом, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Требуемое вещество получили очисткой "сырого продукта" хроматографией на силикагеле (условия приведены ниже).

F. Присоединение амина к 2-хлоропиридину



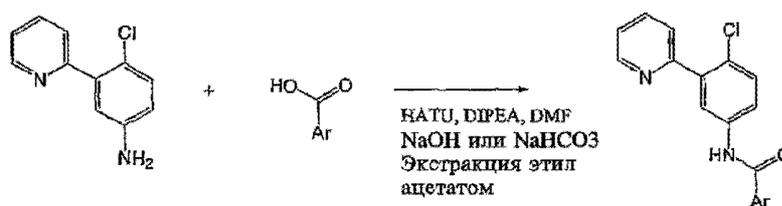
10

NHRR' = этаноламин, анилин, бензиламин, 2-метилпропиламин, N-метилпиперазин, морфолин, 2-морфолиноэтиламин.

Раствор первичного или вторичного амина (5 экв.) либо в BuOH, либо в смеси BuOH/этилен гликоля в течение 20 мин выдерживали при температуре от 170 до 220°C в закупоренной пробирке. BuOH удалили в условиях пониженного давления. Если использовался этилен гликоль, то смесь разбавили водой и проэкстрагировали продукт этилацетатом, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Требуемый продукт получили очисткой сырого остатка хроматографией HPLC в обращенной фазе.

20

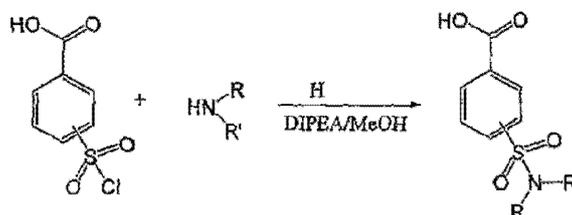
G. Образование амидной связи с NATU



К смеси карбоновой кислоты (1.1 экв.), HATU (1.1 экв.) и DIPEA (2 экв.) в DMF (0.1-0.2 M) добавили анилин (1.0 экв.). Смесь затем перемешивали одну ночь, а потом разбавили 0.1 N гидроксидом натрия или насыщенным раствором

5 NaHCO_3 , проэкстрагировали этилацетатом и промыли комбинированные органические фазы соляным раствором. Органический слой затем высушили (MgSO_4), сконцентрировали и очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе.

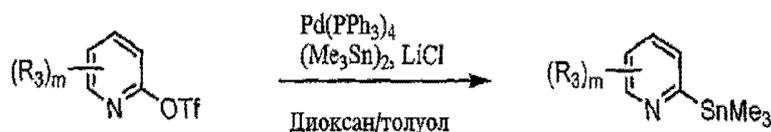
Н. Получение сульфонамида бензойной кислоты



10

К раствору амина (1.1 экв.) в 10-20% DEPEA/метанол (1 M) при 4°C добавили хлоросульфонилбензойную кислоту (1.0 экв.). Через 1 ч реакцию смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе.

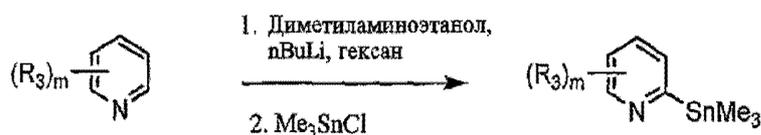
15 I. Станнирование 2-пиридил трифлатов



20

К дегазированному раствору арилтрифлата (1 экв.), бис-триалкилолова (1.05 экв.) и хлорида лития (3 экв.) в диоксане добавили раствор тетраакс-трифенилфосфинпалладия (0.04 экв.) в толуоле (1 мл). Смесь кипятили 2 ч, а затем охладили до 23°C, разбавили этилацетатом, промыли 10% водным раствором NH_4OH и соляным раствором, высушили (MgSO_4) и сконцентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

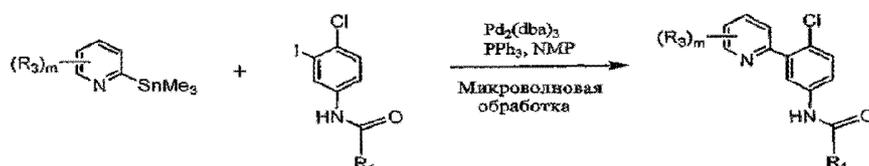
J. Станнирование замещенных пиридинов



К раствору диметиламиноэтанола (3 экв.) в гексане при 0°C по каплям добавили н-бутил литий (6 экв., 2.5 М в гексане). Раствор 30 мин перемешивали при 0°C, после чего по каплям добавили замещенный пиридин (1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C еще 1 ч, а затем охладили до -78°C. Затем в систему по каплям добавили раствор триалкилолова в гексане. Раствор 30 мин перемешивали при -78°C, а затем нагрели до 0°C, остановили реакцию водой, дважды проэкстрагировали эфиром, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали.

К. Присоединение Стилле (Stille coupling)

10



трифенилфосфина (0.16 экв.) в NMP добавили палладиевый катализатор (0.02 экв.) и 15 мин нагревали в микроволновой печи при температуре 130°C. Смесь разбавили этилацетатом, промыли 10% водным раствором NH₄OH и соляным раствором, высушили (MgSO₄), сконцентрировали и очистили хроматографией на силикагеле.

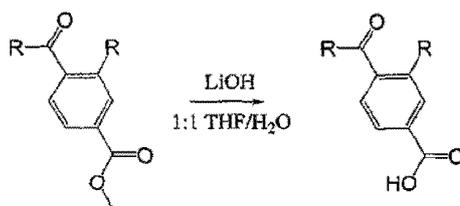
20

L. Синтез простых эфиров алкилов



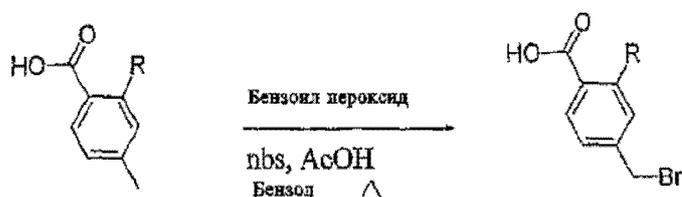
Раствор гидроксипиридина (1 экв.), алкилиодида (избыток) и карбоната цезия в NMP 10 мин нагревали в микроволновой печи при температуре 100°C. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли 10% водным раствором NH₄OH и соляным раствором, высушили (MgSO₄), сконцентрировали и очистили хроматографией на силикагеле.

M. Сапонификация метилового эфира



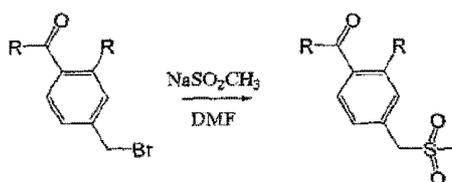
Метилловый эфир (1 экв.) гидролизовали LiOH (2 экв.) в 50/50 смеси THF/вода. По завершении реакции THF упарили в условиях пониженного давления и закислили раствор соляной кислотой до pH 2. Образовавшийся твердый осадок отфильтровали и высушили, получив чистую кислоту.

N. Бромирование в присутствии кислотной функциональной группы



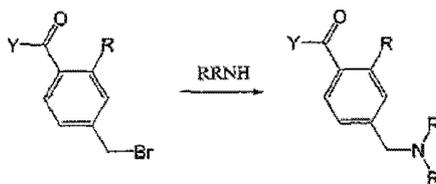
Параметилбензойную кислоту (1 экв.) смешали с бензоилпероксидом (0.1 экв.) и N-бромосукцинимидом (0.9 экв.) в 5% растворе AcOH в бензоле и 5-15 мин нагревали в микроволновой печи при температуре 120°C. Продукт отделили от исходного материала и дибromo продукта с помощью флеш-хроматографии ISCO с использованием системы растворителей этилацетат (с 1% AcOH) и гексан.

O. Замена брома метансульфинатом натрия



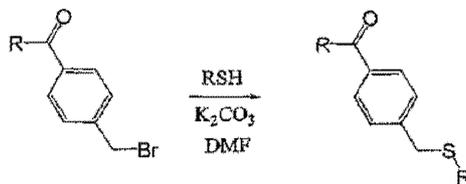
К исходному бромосоединению (1 экв.) добавили метансульфинат натрия (2 экв.) в DMF и нагревали смесь в микроволновой печи 5 мин при 120°C. Альтернативно, смесь можно несколько часов выдерживать на масляной бане при 60°C до завершения реакции. После этого реакционную смесь сконцентрировали в условиях пониженного давления и проэкстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом, получив метилсульфон.

P. Замена брома амином



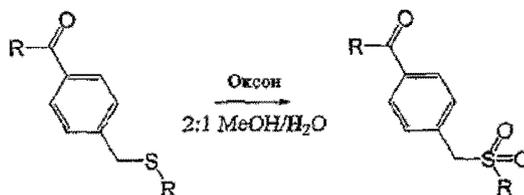
К исходному бромосоединению (1 экв.) добавили соответствующий амин (3 экв.) в DMSO или BuOH и перемешивали смесь при комнатной температуре до завершения реакции. В случае менее нуклеофильных аминов или анилинов реакцию стимулировали, выдерживая смесь в микроволновой печи 15 мин при 150-170°C. "Сырой продукт" концентрировали до сухого состояния и либо экстрагировали этилацетатом и насыщенным бикарбонатом (если при этом образовывался промежуточный продукт), либо очищали HPLC, если получался конечный продукт.

10 Q. Замена галогена тиолом



Параметилбромобензоат (1 экв.) обработали карбонатом калия или цезия (1.5 экв.) и соответствующей производной тиола (1.1 экв.) в DMF (или CH₃CN), после чего смесь перемешивали одну ночь при комнатной температуре. DMF упарили под вакуумом и проэкстрагировали реакционную смесь этилацетатом и водой. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив тиол или дериватизированное соединение тиола.

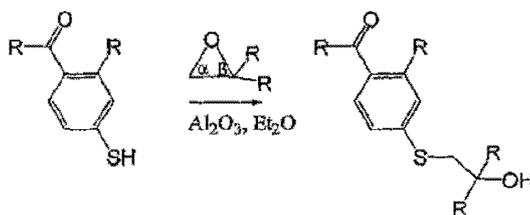
R. Окисление оксоном



20 Дериватизированный тиол (1 экв.) растворили в MeOH и оксон (2 экв.) отдельно растворили в половинном количестве воды. После растворения оксона полученный раствор сразу добавили к раствору тиола в MeOH и перемешивали до завершения реакции. Метанол упарили под вакуумом и оставшуюся воду дважды проэкстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над

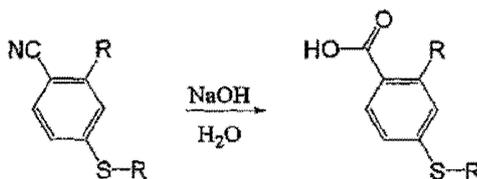
сульфатом магния и сконцентрировали с получением сульфона.

S. Тиолиз эпоксидов на поверхности оксида алюминия



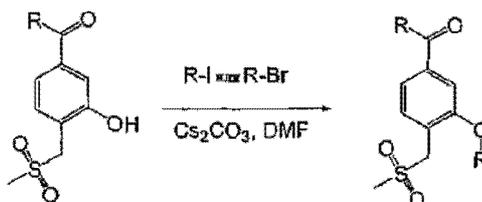
Смесь эпоксидов (1.0 экв.), тиофенола (1.5 экв.) и нейтрального оксида алюминия (~70 экв.) в диэтиловом эфире перемешивали 3 ч при комнатной температуре, следя за ходом реакции с помощью TLC. Затем смесь профильтровали через целит, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/гексан), получив β-гидроксисульфид.

10 T. Преобразование нитрильной группы в карбоновую кислоту



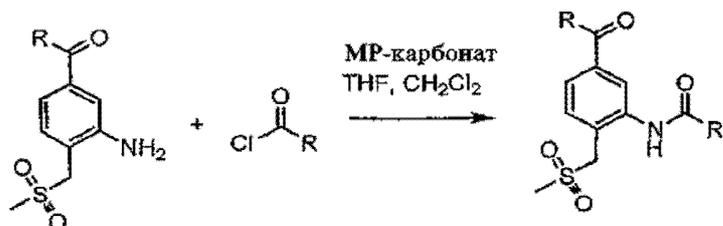
Раствор бензонитрила (1.0 экв.) и гидроксида натрия (2.0 экв.) в H₂O 2 ч выдерживали при температуре 120°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и закислили соляной кислотой до pH 2. Полученный осадок профильтровали, получив чистую кислоту.

U. Алкилирование фенолов



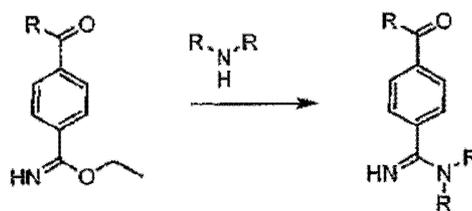
Фенол растворили в DMF (1.0 мл). В систему добавили карбонат цезия (1.0 экв.) и алкилбромид или алкилиодид (1.0-2.0 экв.), после чего систему перемешивали 18 ч при комнатной температуре или 1-24 ч при 50°C. Реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали систему этилацетатом. Органические экстракты промыли водой один раз, соляным раствором один раз, высушили над MgSO₄ и упарили, получив сырое масло, которое очистили затем HPLC в обращенной фазе.

V. Образование амидной связи между ацилхлоридом и анилином



Анилин растворили в THF (1.5 мл) и дихлорометане (1.5 мл). В систему добавили MP-карбонат (1.5 экв.) и хлорид кислоты (1.1 экв.) и раствор перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Смесь затем разбавили метанолом и дихлорометаном и профильтровали, чтобы удалить MP-карбонат. Маточные растворы упарили до получения твердого осадка и очистили HPLC в обращенной фазе.

W. Образование амидина из имидата

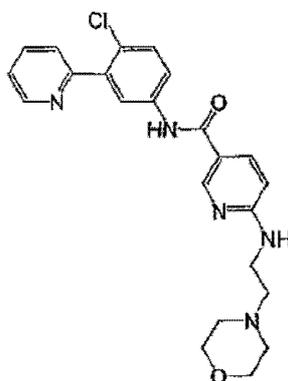


10

Раствор свежеприготовленного имидата в метаноле перемешивали с первичным или вторичным амином при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол удалили на ротаторном испарителе и очистили остаток HPLC в обращенной фазе.

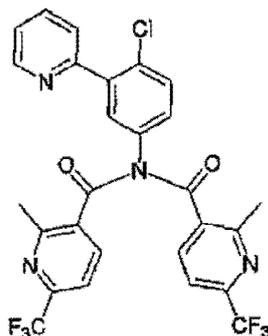
15

Пример 2. 6-(2-Морфолиноэтиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид



Вещество получили по реакции F с использованием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и 2-морфолиноэтиламина в бутаноле (0.5 мл). Сырой продукт очистили HPLC в обращенной фазе, получив 6-(2-морфолиноэтиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. MS (Q1) 438.3 (M)⁺.

Пример 3. N,N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-бис-[6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3]карбоксамид

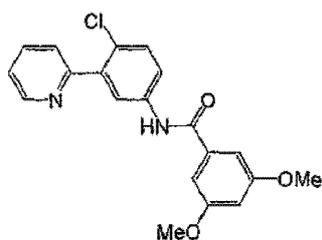


Сначала осуществили реакцию В с использованием 2-пиридилцинк бромида (4 мл, 2.0 ммоль, 0.5 М в THF) и 3-бromo-4-хлоронитробензола (236 мг, 1.0 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (10% этилацетат/гексан) с получением 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

Затем поставили реакцию С с использованием 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)пиридина (122 мг, 0.52 ммоль) и получением 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина в виде светло-желтого осадка, который использовался далее без дополнительной очистки.

Наконец, осуществили реакцию D с использованием 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина (40 мг, 0.2 ммоль). "Сырой остаток" очистили хроматографией на силикагеле (15-60% этилацетат/гексан) с получением N,N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-бис-[6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3]карбоксамид в виде маслянистого осадка: TLC R_f=0.42 (35% этилацетат/гексан); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M)⁺.

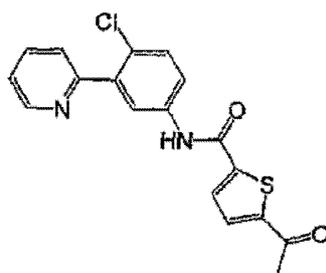
Пример 4. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-3-ил)фенил)-3,5-диметоксибензамид



Вещество получили в реакции D с использованием 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина (40 мг, 0.2 ммоль) и 3,5-диметоксибензоилхлорида (43 мг, 0.216 ммоль) при 23° в течение 2 ч. "Сырой остаток" очистили кристаллизацией (CH₂Cl₂/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-3-ил)фенил)-3,5-диметоксибензамида в виде грязно-белого осадка. TLC R_f=0.30 (15% этилацетат/гексан); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M)⁺.

10

Пример 5. 5-Ацетил-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)тиофен-2-карбоксамид

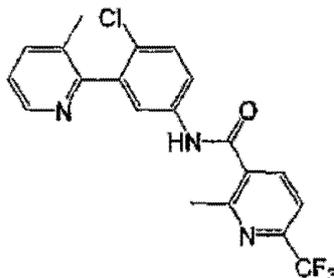


4-Хлоро-3-иодоанилин (2.5 г, 9.88 ммоль) использовали в реакции E с 5-ацетилтиофен-2-карбоновой кислотой (1.85 г, 10.8 ммоль). Реакция протекала 2 ч при 23°C. "Сырой продукт" очистили хроматографией на силикагеле (20-100% этилацетат/гексан) с получением 5-ацетил-N-(4-хлоро-3-иодофенил)тиофен-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

Затем поставили реакцию В с участием 5-ацетил-N-(4-хлоро-3-иодофенил)тиофен-2-карбоксамида (202 мг, 0.5 ммоль) и 2-пиридилцинк бромида (2.5 мл, 1.25 ммоль, 0.5 М в THF). Результат реакции очистили хроматографией на силикагеле (10-100% этилацетат/гексан) с получением 5-ацетил-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)тиофен-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества: TLC R_f=0.19 (50% этилацетат/гексан); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.96 (bs, 1H),

8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS (Q1) 357.0 (M)⁺.

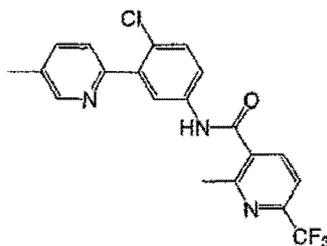
Пример 6. N-(4-Хлоро-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид



5

Вещество получили по реакции В с использованием N-(4-хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамида (142 мг, 0.32 ммоль) совместно с 6-метил-2-пиридилцинк бромидом (1.75 мл, 0.5 М в THF). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (5-100% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого осадка: TLC R_f=0.23 (30% этилацетат/гексан); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.81 (bs, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M)⁺.

15 Пример 7. N-(4-Хлоро-3-(5-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид

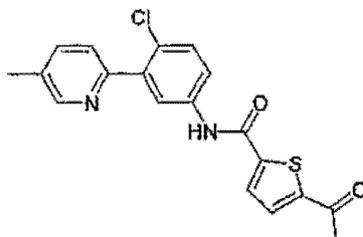


N-(4-Хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид (150 мг, 0.34 ммоль) использовался в реакции В совместно с 4-метил-2-пиридилцинк бромидом (1.7 мл 0.5 М в THF). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (5-75% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид в

20

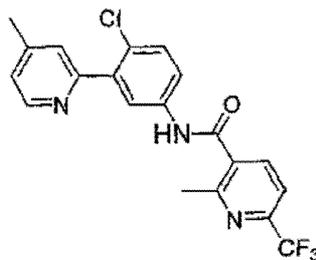
виде белого твердого вещества: TLC $R_f=0.23$ (35% этилацетат/гексан); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.62 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (Q1) 406.3 (M)⁺.

Пример 8. 5-Ацетил-N-(4-хлоро-3-(5-метилпиридин-2-ил)фенил)тиофен-2-карбоксамид



5-Ацетил-N-(4-хлоро-3-иодофенил)тиофен-2-карбоксамид (203 мг, 0.5 ммоль) использовался в реакции В совместно с 4-метил-2-пиридилцинк бромидом (2.5 мл, 1.25 ммоль, 0.5 М в THF). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (30-100% этилацетат/гексан) с получением 5-ацетил-N-(4-хлоро-3-(5-метилпиридин-2-ил)фенил)тиофен-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества: TLC $R_f=0.25$ (50% этилацетат/гексан); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.52 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (Q1) 371 (M)⁺.

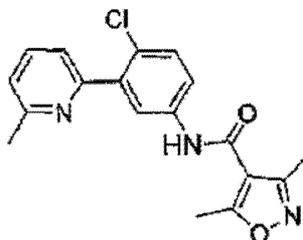
Пример 9. N-(4-Хлоро-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид



Для получения продукта использовалась реакция В с участием N-(4-хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид (440 мг, 1.0 ммоль) и 4-метил-2-пиридилцинк бромида (5 мл 0.5 М раствора в THF). "Сырой остаток" очистили хроматографией на силикагеле (5-100% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества: TLC $R_f=0.43$ (35% этилацетат/гексан); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H),

7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M)⁺.

Пример 10. N-(4-Хлоро-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид

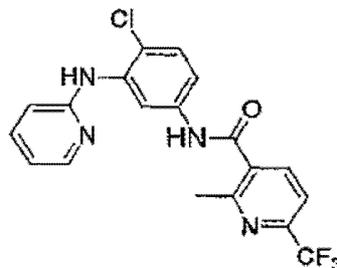


5

4-Хлоро-3-иодоанилин (1.01 г, 4 ммоль) использовался в реакции E совместно с 3,5-диметил-4-изоксазолкарбоновой кислотой (0.565 г, 4 ммоль), EDC (1.32 г, 6.8 ммоль), TEA (0.5 мл), DMAP (50 мг, 0.4 ммоль), реакция протекала при 23°C в течение ночи. "Сырой продукт" очистили хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат/CH₂Cl₂) с получением 3,5-диметил-N-(4-хлоро-3-иодофенил)изоксазол-4-карбоксамид в виде белого осадка.

Для получения готового вещества использовалась реакция B с участием 3,5-диметил-N-(4-хлоро-3-иодофенил)изоксазол-4-карбоксамид (190 мг, 0.5 ммоль) и 3-метил-2-пиридилцинк бромида (2.5 мл 0.5 М раствора в THF). "Сырой продукт" очистили хроматографией на силикагеле (5-100% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества: TLC R_f=0.43 (50% этилацетат/гексан); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 (M)⁺.

20 Пример 11. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-иламино)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид

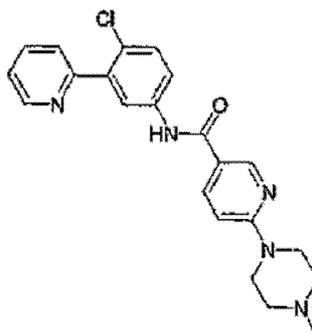


N-(4-Хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид (220 мг, 0.5 ммоль), 2-аминопиридин (40 мг, 0.42 ммоль), трет-бутоксид калия (66 мг, 0.59 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0.21 ммоль), dppf (24 мг, 0.042 ммоль) выдерживали в толуоле (2.1 мл) полтора дня при температуре 100°C.

5 Раствор охладили до 23°C, разбавили эфиром, профильтровали через целит, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-иламино)фенил)-6-

(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 10 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

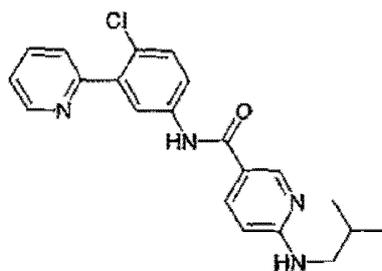
Пример 12. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид



15 Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и N-метилпиперазина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-

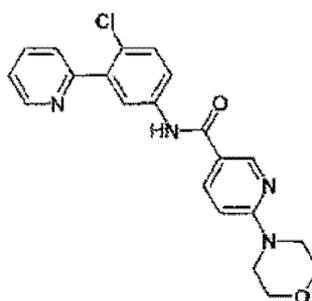
метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка. MS (Q1) 408.4 20 (M)⁺.

Пример 13. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(изобутиламино)пиридин-3-карбоксамид



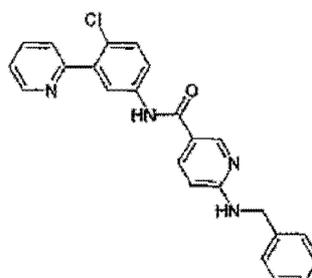
Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и 2-метилпропиламина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(изобутиламино)пиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка. MS (Q1) 381.1 (M)⁺.

Пример 14. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-морфолинопиридин-3-карбоксамид



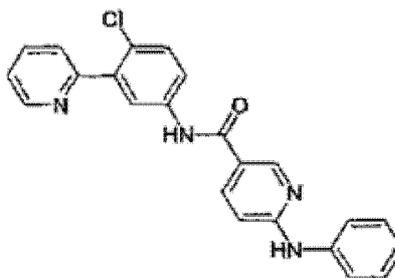
Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и морфолина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-морфолинопиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка. MS (Q1) 401.3 (M)⁺.

Пример 15. 6-(Бензиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид



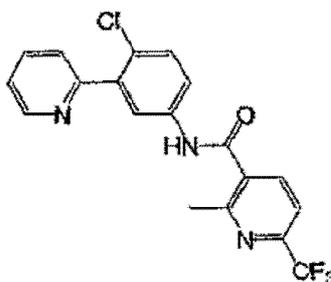
Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и бензиламина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 6-(бензиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка. MS (Q1) 415.1 (M)⁺.

Пример 16. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(фениламино)пиридин-3-карбоксамид



Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и анилина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с
5 получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(фениламино)пиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

Пример 17. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид



10 Сначала в ходе реакции C с участием 1-хлоро-2-иодо-4-нитробензола (283 мг, 1 ммоль) получили 4-хлоро-3-иодоанилин, который далее использовался без дополнительной очистки.

С участием 4-хлоро-3-иодоанилина (225 мг, 0.889 ммоль) и 6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбонилхлорида (237 мг, 0.93 ммоль, 1.05 экв.) выполнили реакцию D, она протекала при 0°C в течение 30 мин. "Сырой остаток" очистили хроматографией на силикагеле (2-50% этилацетат/гексан) с
15 получением N-(4-хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид в виде белого осадка.

Наконец, в ходе реакции B с участием N-(4-хлоро-3-иодофенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид (88 мг, 0.2 ммоль) совместно с 2-пиридилцинк бромидом (1 мл, 0.5 ммоль, 0.5 M в THF) получили конечный продукт. Его очистили хроматографией на силикагеле (10-80% этилацетат/гексан) с
20 получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-

метилпиридин-3-карбоксамид в виде желтого осадка: TLC $R_f=0.28$ (35% этилацетат/гексан); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺.

Альтернативная процедура синтеза заключалась в следующем. К смеси воды (600 мл) и концентрированной серной кислоты (60 мл) в трехлитровой трехгорлой колбе с механической мешалкой добавили 75 г (435 ммоль) 2-хлоро-5-нитроанилина. Раствор охладили до 0°C, после чего медленно добавили туда раствор нитрита натрия (34.2 г, 496 ммоль) в воде (130 мл). Смесь перемешивали полчаса, после чего по каплям в течение еще получаса добавили раствор иодида калия (130 г, 783 ммоль) в воде (520 мл) при температуре ниже 15°C. Раствор перемешивали 2 ч и проэкстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×500 мл), высушили (Na_2SO_4), и сконцентрировали. "Сырой иодид" растворили в горячем $i\text{PrOH}$ (500 мл) и добавили гексан (200 мл). Реакционной смеси позволили охладиться при перемешивании, перемешивали еще 2 ч при 0°C, после чего собрали продукт фильтрованием на вакуумной воронке, получив 90 г (318 ммоль, 73%) 2-хлоро-5- нитроидобензола в виде светлого желто-коричневого осадка.

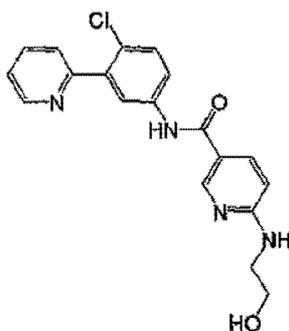
2-Хлоро-5-нитроидобензол (5 г, 17.6 ммоль) растворили в 5 мл DMA в колбе, предварительно высушенной в печи, после чего добавили раствор 2-пиридилцинк бромида (53 мл, 26.5 ммоль, 0.5 М в THF). Раствор полчаса дегазировали азотом, а затем добавили PPh_3 (0.185 г, 0.7 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.825 г, 0.7 ммоль), перемешанные в нескольких миллилитрах THF. Раствор дегазировали еще 10 мин и нагрели в атмосфере азота до 60°C. Как показал метод TLC, реакция завершилась приблизительно через 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в смесь EtOAc/2.5 N NaOH (500 мл) 1:1. Раствор перемешивали 10 мин, затем пропустили через направленный фарфоровый фильтр, содержащий целит, чтобы удалить твердые частицы, а затем проэкстрагировали. Органическую фазу промыли соляным раствором и сконцентрировали, получив коричневый твердый осадок. Объединенные водные слои еще раз проэкстрагировали Et_2O (1×200 мл). С помощью эфира суспендировали сырой продукт, который затем проэкстрагировали 1 N HCl (1×200 мл, 3×100 мл). Объединенные водные экстракты охладили до 0°C, разбавили EtOAc (250 мл) и сделали раствор щелочным добавлением 10 N NaOH (100 мл). Этот раствор разделили, водную фазу проэкстрагировали EtOAc и объединенные

органические слои высушили над Na_2SO_4 и древесным углем при перемешивании. Раствор профильтровали через целит и сконцентрировали, получив чистый 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)нитробензол (2.47 г, 10.5 ммоль, 60% выход, использовавшийся в следующей реакции без дополнительной очистки).

5 4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)нитробензол (1.47 г, 6.26 ммоль) суспендировали в EtOH (35 мл) и в систему добавили SnCl_2 (3.87 г; 20.4 ммоль) и концентрированную HCl (5 мл), после чего ее перемешали еще с 5 мл EtOH. Раствор поместили на 40-градусную масляную баню и нагрели его до 60°C. Затем раствор полчаса перемешивали при 60°C, охладили до комнатной температуры и
10 разбавили 1 N HCl (100 мл). Этот раствор вылили в раствор Et₂O/1 N HCl (100 мл: 150 мл) и проэкстрагировали. Водную фазу разбавили EtOAc (250 мл), охладили до 0°C и сделали ее щелочной с помощью 10 N NaOH (50 мл). Раствор проэкстрагировали (EtOAc, 2×), объединенные органические фазы промыли соляным раствором и высушили над смесью Na_2SO_4 и древесного угля. Смесью
15 профильтровали на вакуумной воронке с целлитом, получив чистый бесцветный раствор, который сконцентрировали, получив 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин (1.2 г, 5.93 ммоль, 94% выход) в виде кристаллов кремового цвета, использовавшихся в следующей реакции без дополнительной очистки.

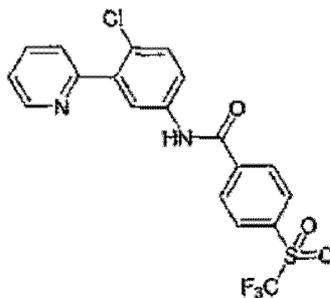
К раствору 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина (1.21 г, 5.93 ммоль) в THF (15
20 мл) при 0°C по каплям добавили 6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбонилхлорид (1.68 г, 7.51 ммоль) в 3 мл THF. Раствор перемешивали 10 мин, вылили в EtOAc и промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×) и соляным раствором. Органические фазы высушили (Na_2SO_4) и сконцентрировали. "Сырой продукт" суспендировали в iPrOAc/Et₂O (10 мл, 1:1), полчаса
25 перемешивали при 0°C, а затем собрали на вакуумной воронке, получив N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(трифторометил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид (2.04 г, 5.21 ммоль, 88% выход) в виде белого осадка: TLC R_f=0.28 (35% EtOAc/Hex); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺.

30 Пример 18. 6-(2-Гидроксиэтиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид



Для получения продукта использовалась реакция F с участием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксиамида (50 мг) и этаноламина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 6-(2-гидроксиэтиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксиамида в виде белого осадка. MS (Q1) 369.0 (M)⁺.

Пример 19. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторометилсульфонил)бензамид

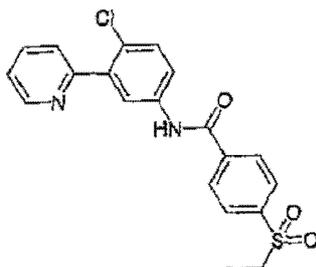


4-(Трифторометилтио)бензойную кислоту (200 мг, 0.9 ммоль) растворили в воде (2 мл) и уксусной кислоте (4 мл) и обработали перманганатом калия (711 мг, 4.5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 16 ч, а затем разбавили этилацетатом и промыли водой. Органический слой высушили (MgSO₄) и сконцентрировали с получением 4-(трифторометилсульфон)бензойной кислоты.

Для получения продукта использовалась общая реакция G с участием 4-(трифторометилсульфон)бензойной кислоты и 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина. "Сырую" реакцию смесь очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(трифторометилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 440.95 (M)⁺.

Пример 20. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-

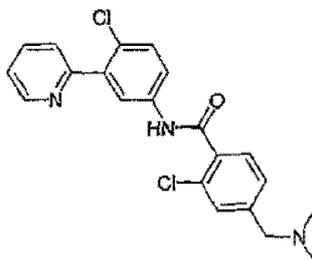
(этилсульфонил)бензамид



С участием 4-(этилтио)бензойной кислоты и 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина осуществили общую реакцию G, получив N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилтио)бензамид.

Раствор N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилтио)бензамида (40 мг, 0.11 ммоль) в MeOH (3 мл) охладили до 0°C, добавили оксон (133 мг, 0.22 ммоль), после чего удалили ледяную баню. После часового перемешивания смесь сконцентрировали и растворили осадок в этилацетате. Органический раствор промыли водой, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонил)бензамид. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

Пример 21. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамид



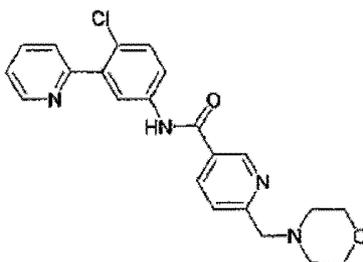
15

В соответствии с общей схемой G провели взаимодействие между 4-(ВОС-аминометил)-2-хлоробензойной кислотой и 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(ВОС-аминометил)бензамида. "Сырую реакционную смесь" подвергали воздействию TFA и следовых количеств воды в течение 1 ч, а затем сконцентрировали до сухого состояния, получив 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(аминометил)бензамид.

2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(аминометил)бензамид (80 мг, 0.20 ммоль) растворили в DMF (5 мл) и добавили AcOH (10 мл),

параформальдегид (43 мг, 0.47 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (125 мг, 0.59 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч растворитель упарили, а остаток растворили в этилацетате. Органический слой промыли 1 N гидроксидом натрия, высушили (MgSO_4) и сконцентрировали. "Сырой продукт" очистили
 5 хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамида. MS (Q1) 400.0 (M)⁺.

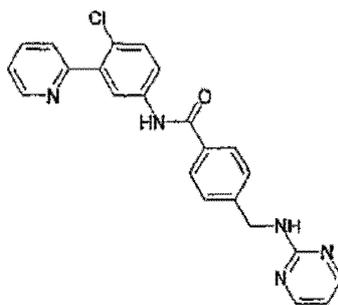
Пример 22. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(морфолинометил)пиридин-3-карбоксамид



10 6-Метилникотиновую кислоту (100 мг 0.14 ммоль) растворили в 10% АсОН/бензол (1 мл) и добавили в раствор NBS (117 мг, 0.18 ммоль) и бензоилпероксид (18 мг, 0.07 ммоль). Смесь 1 мин нагревали в закупоренном микроволновом реакторе при температуре 120°C. Затем ее разбавили этилацетатом, промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили
 15 (MgSO_4), сконцентрировали и очистили хроматографией на силикагеле с получением 6-(бромометил)пиридин-3-карбоновой кислоты. 6-(Бромометил)пиридин-3-карбоновую кислоту соединили с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином, как описано в общей схеме E, с получением 6-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3- карбоксамида.

20 6-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид растворили в DMSO (1 мл) и в течение 1 ч инкубировали с морфолином (33 мкл). Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)- 6-(морфолинометил)пиридин-3-карбоксамида. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

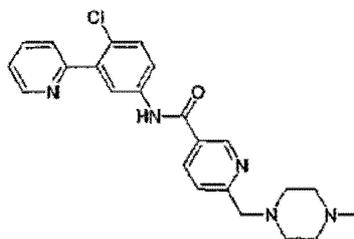
25 Пример 23. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиримидин-2-иламино)метил)бензамид



4-(Бромометил)бензойную кислоту соединили с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином, как описано в общей схеме E, с получением 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида.

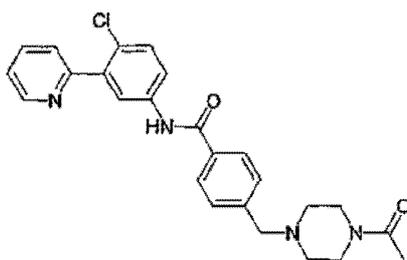
- 5 4-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (85 мг) растворили в DMSO (0.5 мл) и 5 мин выдерживали в закупоренном микроволновом реакторе при температуре 150°C совместно с 2-аминопиридином (59 мг). Реакционную смесь сконцентрировали и очистили "сырой остаток" хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиридин-2-иламино)метил)бензамида. MS (Q1) 416.3 (M)⁺.

Пример 24. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-карбоксамид



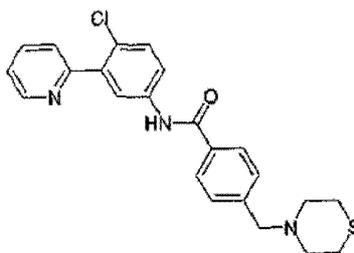
- 15 6-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид растворили в 1 мл DMSO и 1 ч перемешивали с N-метилпиперазином. Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-карбоксамида в чистом виде. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

Пример 25. 4-((4-Ацетилпиперазин-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



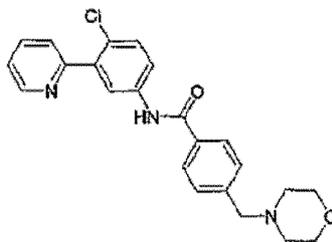
6-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид (85 мг) растворили в DMSO (1 мл) и 1 ч перемешивали с N-ацетилпиперазином. Реакционную смесь сконцентрировали и очистили "сырой остаток" HPLC в 5 обращенной фазе с получением 4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

Пример 26. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиоморфолинометил)бензамид



10 4-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (85 мг) растворили в 1 мл DMSO и 1 ч перемешивали с тиоморфолином. Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в 10 обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиоморфолинометил)бензамида. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

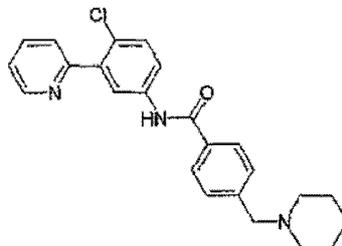
15 Пример 27. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(морфолинометил)бензамид



4-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (85 мг)

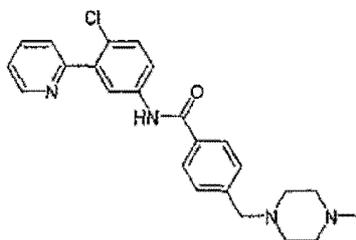
растворили в 1 мл DMSO и 1 ч перемешивали с морфолином. Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(морфолинометил)бензамида. MS (Q1) 408.4 (M)⁺.

- 5 Пример 28. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензамид



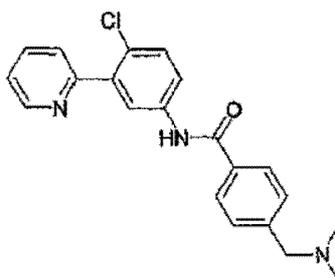
- 10 4-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (85 мг) растворили в 1 мл DMSO и 1 ч перемешивали с пиперидином. Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиперидин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 406.4 (M)⁺.

Пример 29. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамид



- 15 4-(Бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (85 мг) растворили в 1 мл DMSO и 1 ч перемешивали с метилпиперазином. Смесь сконцентрировали и "сырой остаток" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

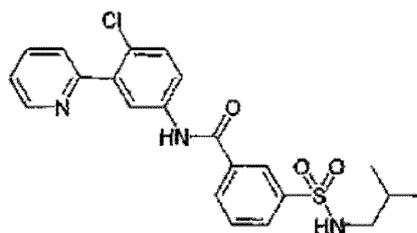
Пример 30. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамид



С помощью процедуры G ВОС-4-(аминометил)бензойную кислоту (48 мг) соединили с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (35 мг). "Сырую смесь" в течение 1 ч выдерживали с TFA (1 мл), содержащим следовые количества воды. Затем ее сконцентрировали, получив 4-(аминометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид.

4-(Аминометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид (80 мг) растворили в DMF (5 мл) и добавили в раствор AcOH (10 мл), параформальдегид (48 мг) и триацетоксиборогидрид натрия (125 мг). Смесь выдерживали так в течение 16 ч. Затем ее сконцентрировали, сырой остаток растворили в этилацетате и промыли 1 N раствором гидроксида натрия, а затем высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)бензамид. MS (Q1) 365.0 (M)⁺.

15 Пример 31. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-[(2-метилпропил)аминсульфонил]бензамид

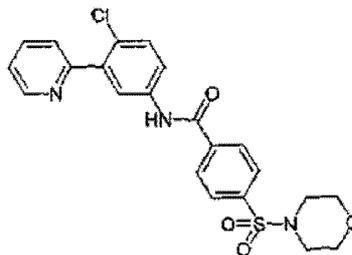


С помощью процедуры Н 3-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с втор-бутил амином, получив 3-(втор-бутилсульфамоил)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе.

3-(втор-Бутилсульфамоил)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (28 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-

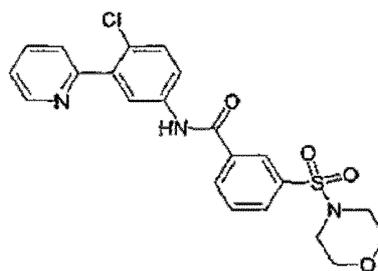
2-ил)фенил)-3-[(2- метилпропил)аминсульфонил]бензамида. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

Пример 32. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-морфолинилсульфонил)бензамид



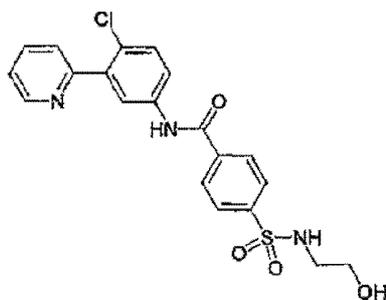
5 С помощью процедуры Н 4-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с морфолином, получив 4-(морфолиноссульфамоил)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе. 4-(Морфолиноссульфамоил)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (34 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-морфолинилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

10 Пример 33. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(4-морфолинилсульфонил)бензамид



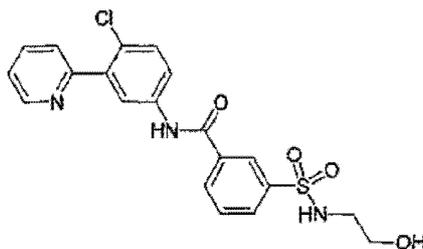
15 С помощью процедуры Н 3-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с морфолином, получив 3-(морфолиноссульфамоил)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе. 3-(Морфолиноссульфамоил)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (25 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(4-морфолинилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

20 Пример 34. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]сульфонил]бензамид



С помощью процедуры Н 4-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с этаноламином, получив 4-(2-гидроксиэтилсульфамоил)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе. 4-(2-Гидроксиэтилсульфамоил)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (42 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-[(2- гидроксиэтил)амино]сульфонил]бензамида. MS (Q1) 431.9 (M)⁺.

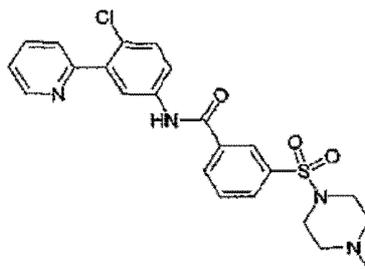
Пример 35. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]сульфонил]бензамид



10 С помощью процедуры Н 3-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с этаноламином, получив 3-(2-гидроксиэтилсульфамоил)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе.

4-(2-Гидроксиэтилсульфамоил)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (42 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-[(2- гидроксиэтил)амино]сульфонил]бензамида. MS (Q1) 432.0 (M)⁺.

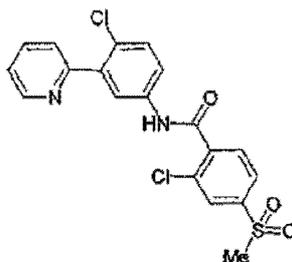
Пример 36. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(4-морфолинилсульфонил)бензамид



С помощью процедуры Н 3-(хлоросульфонил)бензойную кислоту соединили с пиперазином, получив 3-(N-метилпиперазиносulфамойл)бензойную кислоту, которую очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе.

- 5 3-(N-Метилпиперазиносulфамойл)бензойная кислота прореагировала с 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) по схеме G с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(4-морфолинилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 471.0 (M)⁺.

10 Пример 37. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид

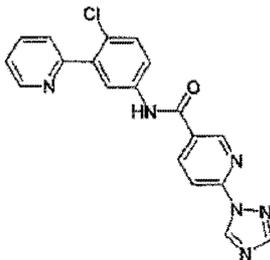


15 По методу G 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин (50 мг) соединили с 2-хлоро-4-метилсульфонилбензойную кислотой, получив 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид. MS (Q1) 421.0 (M)⁺. Это вещество растворили в 1 N HCl, а затем защелочили раствор 0.5 N раствором NaOH (pH до 11). Полученный осадок профильтровали и высушили под вакуумом.

20 По методу D можно также соединить 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин и 2-хлоро-4-(метилсульфонил)бензоилхлорид, с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамида, который затем собирают фильтрованием под вакуумом и промывают соль соляной кислоты Et₂O (или МТВЕ). Это вещество защелачивают EtOAc/водный NaHCO₃, органическую фазу высушивают и концентрируют до получения твердого свободного основания. Полученное вещество кристаллизуют из смеси ацетон:EtOAc (80:20, приблизительно, 10 мл/г) и перекристаллизовывают из горячей суспензии изо-

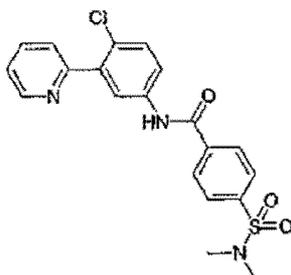
PrOAc. Соль соляной кислоты и 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамида можно также растворить в дистиллированной воде и защелочить 0.5 N раствором NaOH (до pH 11). После фильтрования осадок высушивают под вакуумом.

5 Пример 38. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид



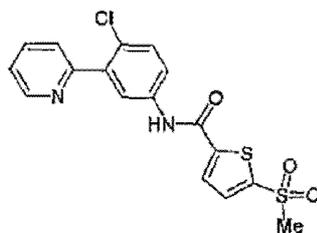
10 По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (40 мг) и 6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид. MS (Q1) 377.0 (M)⁺.

 Пример 39. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-[(диметиламино)сульфонил]бензамид



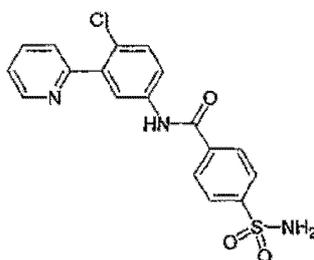
15 По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 4-[(диметиламино)сульфонил]бензойной кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-[(диметиламино)сульфонил]бензамида. MS (Q1) 416.0 (M)⁺.

20 Пример 40. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)тиофен-2-карбоксамид



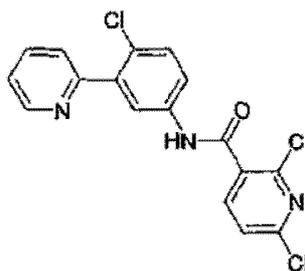
По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (40 мг) и 5-(метилсульфонил)тиофен-2-карбоновой кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)тиофен-2-карбоксамида. MS (Q1) 393.0 (M)⁺.

Пример 41. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(аминосульфонил)бензамид



По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (30 мг) и 4-карбоксибензолсульфонамидом с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(аминосульфонил)бензамида. MS (Q1) 388.0 (M)⁺.

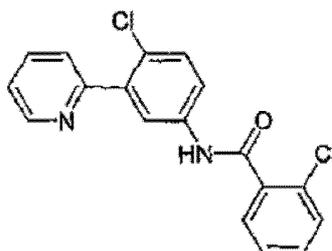
Пример 42. 2,6-Дихлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамида



15

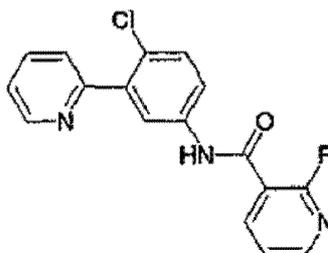
По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 2,6-дихлороникотиновой кислотой с получением 2,6-дихлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамида. MS (Q1) 378.1 (M)⁺.

Пример 43. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



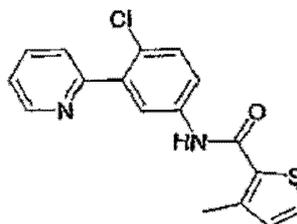
По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 2-хлоробензойной кислотой с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 343.1 (M)⁺.

Пример 44. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-фторопиридин-3-карбоксамид



По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 2-фтороникотиновой кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-фторопиридин-3-карбоксамида. MS (Q1) 328.1 (M)⁺.

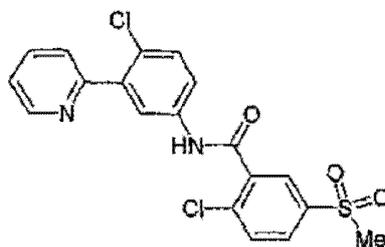
Пример 45. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-метилтиофен-2-карбоксамид



По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 3-метил-2-тиофенкарбоновой кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-метилтиофен-2-карбоксамида.

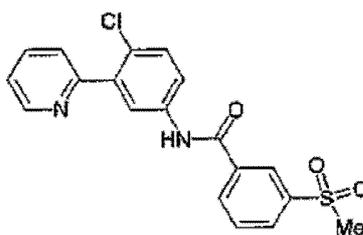
MS (Q1) 329.0 (M)⁺.

Пример 46. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)бензамид



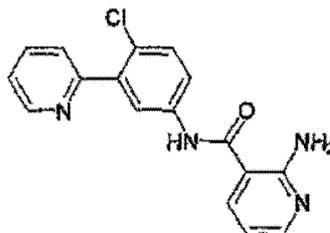
5 По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином и 2-хлоро-5-(метансульфонил)бензойной кислотой с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 420.95 (M)⁺.

Пример 47. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамид



15 По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином и 3-(метансульфонил)бензойной кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 387.2 (M)⁺.

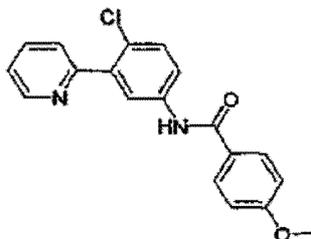
Пример 48. 2-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид



По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-

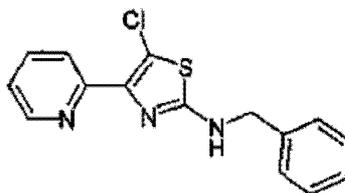
(пиридин-2-ил)анилином (50 мг) и 2-аминоникотиновой кислотой с получением 2-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-3-карбоксамид. MS (Q1) 325.2 (M)⁺.

5 Пример 49. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-метоксибензамид



По методу G осуществили реакцию присоединения между 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином и 4- метоксилбензойной кислотой с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-метоксибензамида. MS (Q1) 341.2 (M)⁺.

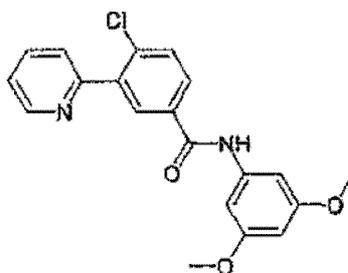
10 Пример 50. N-Бензил-5-хлоро-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-амин



В раствор 2-(бромоацетил)пиридин гидробромида (100 мг, 0.36 ммоль) в этаноле (2 мл) добавили 1- бензил-2-тиомочевину (90 мг, 0.54 ммоль). Полученный желтый раствор сконцентрировали и очистили "сырой остаток" HPLC в
15 обращенной фазе с получением N-бензил-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-амина.

Раствор N-бензил-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-амина (60 мг, 0.23 ммоль) в DMF (2 мл) охладили до 0°C, после чего в него добавили N-хлоросукцинимид (33 мг, 0.25 ммоль) и позволили реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Растворитель упарили и продукт очистили с получением N- бензил-
20 5-хлоро-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-амина. MS (Q1) 302.2 (M)⁺.

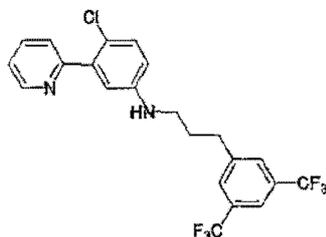
Пример 51. 4-Хлоро-N-(3,5-диметоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)бензамид



В раствор 3-бromo-4-хлоробензойной кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в DMF (2 мл) добавили RuVор (550 мг, 1.1 ммоль) и DEPEA (370 мкл, 2.1 ммоль). После пятиминутного перемешивания в реакционную смесь добавили еще 3,5-диметоксианилин (105 мг, 0.69 ммоль) и смесь перемешивали еще 16 ч. После этого ее разбавили этилацетатом, промыли последовательно 0.1 N HCl, 0.1 N гидроксидом натрия и соляным раствором. Органическую фазу высушили (MgSO_4) и сконцентрировали, полученный "сырой" 3-бromo-4-хлор-N-(3,5-диметоксифенил)бензамид использовался без дополнительной очистки.

3-Бromo-4-хлор-N-(3,5-диметоксифенил)бензамид растворили в 0.5 M 2-пиридилцинк бромиде (2.5 мл) и добавили Pd(PPh)_3 (20 мг, 0.02 ммоль). В течение 20 мин смесь выдерживали в закупоренной пробирке в микроволновом реакторе при температуре 155°C. Полученный раствор разбавили этилацетатом и промыли 0.1 N раствором гидроксида натрия и затем соляным раствором. Органическую фазу высушили и сконцентрировали, "сырой остаток" был частично очищен хроматографией на силикагеле. Чистый 4-хлор-N-(3,5-диметоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)бензамид получили после второй очистки методом HPLC в обращенной фазе. MS (Q1) 369.1 (M)⁺.

Пример 52. N-(3-(3,5-бис-(Трифторометил)фенил)пропил)-4-хлор-3-(пиридин-2-ил)бензоламин



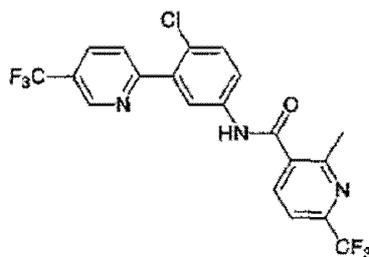
Раствор 3,5-бис-(трифторометил) гидрокоричной кислоты (1.0 г, 3.5 ммоль) и TEA (0.46 г, 4.5 ммоль) в THF (16 мл) охладили до -40°C (этанол-вода/сухая

ледяная баня). К этой смеси по каплям добавили изобутил хлороформат (0.56 г, 4.1 ммоль) и продолжали перемешивание еще 0.5 ч, в это время температура охлаждающей бани поддерживалась в интервале -40 и -20°C. После этого в систему добавили твердый NaBH₄ (0.53 г, 14 ммоль), а затем H₂O (1.3 мл). Мутную смесь перемешивали одну ночь при постепенном нагревании до комнатной температуры. После ее концентрирования под вакуумом остаток разделили между этилацетатом и водой. Водный слой подкислили 37% HCl до pH 1 и проэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промыли насыщенным раствором NaHCO₃ и соляным раствором, после чего высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Полученное масло очистили флеш-хроматографией в силикагеле (6:4 этиловый эфир-гексан) с получением 3-[3',5'-бис-(трифторометил)фенил]-1-пропанола.

3-[3',5'-бис-(Трифторометил)фенил]-1-пропанол (0.88 г, 3.2 ммоль) и CBr₄ (1.3 г, 4.0 ммоль) растворили в CH₂Cl₂ (5 мл) и охладили до 0°C. В течение получаса в три приема добавили трифенилфосфин (1.3 г, 4.8 ммоль). Смесь перемешивали 10 мин при 0°C, а затем разбавили пентаном (30 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Водный слой отделили и промыли этиловым эфиром, объединенные органические слои высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Остаток очистили флеш-хроматографией в силикагеле (99:1 этиловый эфир-гексан) с получением 0.8 г, (74%) 3-[3',5'-бис-(трифторометил)фенил]-1-бромпропана.

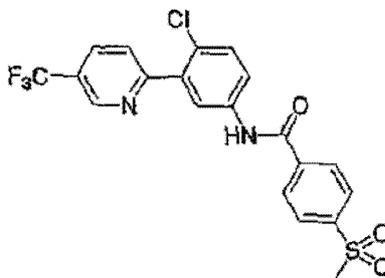
4-Хлоро-3-(2'-пиридил)анилин (10 мг, 0.05 ммоль), 3-[3',5'-бис-(трифторометил)фенил]-1-бромпропан (34 мг, 0.1 ммоль) и K₂CO₃ (14 мг, 0.1 ммоль) в DMF (1 мл) всю ночь перемешивали при 100°C. Смесь закислили 1 N HCl (aq.) и проэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли соляным раствором, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. "Сырой остаток" очистили препаративной HPLC, получив N-(3-(3,5-бис-(трифторометил)фенил)пропил)-4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)бензоламин.

Пример 53. N-(4-Хлоро-3-(5-(трифторометил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



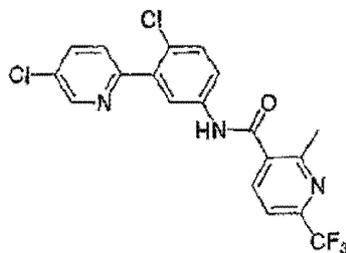
5 N-(4-хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (~0.5 ммоль) по методу А реагировал с 5-трифторометил-2-бромопиридином (113 мг, 0.5 ммоль). Продукт реакции очистили хроматографией на силикагеле (5-50% этилацетат/гексан) с получением белой пены: TLC Rf=0.30 (15% этилацетат/гексан); MS (Q1) 460 (M)⁺.

Пример 54. N-(4-Хлоро-3-(5-(трифторометил)пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид



10 N-(4-Хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид (~1.0 ммоль) по методу А реагировал с 5-трифторометил-2-бромопиридином (226 мг, 1 ммоль). Продукт реакции очистили хроматографией на силикагеле (0-10% ацетон/дихлорометан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-(трифторометил)пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид
15 в виде белого осадка: MS (Q1) 455 (M)⁺.

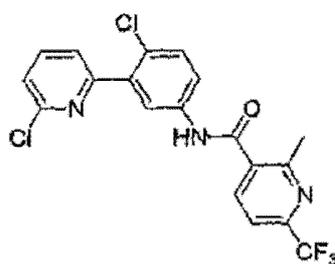
Пример 55. N-(4-Хлоро-3-(5-хлоропиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



5-Хлоропиридин-2-ил трифторометансульфонат (4.12 ммоль) по методу I

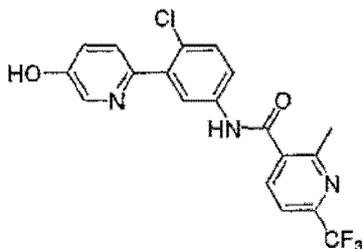
реагировал с хлоридом триметилолова с получением 5-хлоро-2-(триметилстаннил)пиридина. Полученное "сырое вещество" использовалось как исходный материал в процедуре К, в которой участвовал также N-(4-хлоро-3-иодофенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (2 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-хлоропиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC $R_f=0.48$ (25% этилацетат/гексан); MS (Q1) 427 (M)⁺.

Пример 56. N-(4-Хлоро-3-(6-хлоропиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



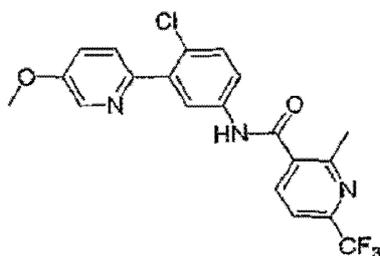
6-Хлоропиридин-2-ил трифторометансульфонат (4.12 ммоль) по методу I реагировал с хлоридом триметилолова с получением 2-хлоро-6-(триметилстаннил)пиридина. Полученное "сырое вещество" использовалось как исходный материал в процедуре К, в которой участвовал также N-(4-хлоро-3-иодофенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (2 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (5-45% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(6-хлоропиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC $R_f=0.45$ (25% этилацетат/гексан); MS (Q1) 426 (M)⁺.

Пример 57. N-(4-Хлоро-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотин-амид



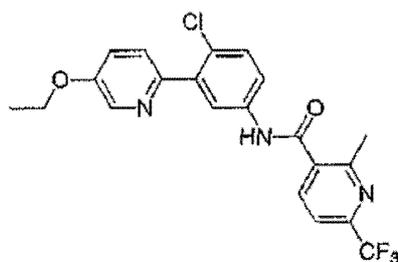
3-(Триизопропилсилилокси)пиридин (2.66 ммоль) по методу J реагировал с гексаметилдистаннаном с получением 5-(триизопропилсилилокси)-2-(триметилстаннил)пиридина. Полученное "сырое вещество" использовалось как исходный материал в процедуре К, в которой участвовал также N-(4-хлоро-3-иодофенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (0.17 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-(триизопропил-силилокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде желтого масла. N-(4-Хлоро-3-(5-(триизопропилсилилокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (1 ммоль) смешали с TBAF (2 мл, 1 М в THF) в THF (1 мл) при 23°C. Смесь перемешивали 30 мин, затем сконцентрировали, растворили заново в этилацетате, промыли соляным раствором, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. "Сырой твердый продукт" очистили хроматографией на силикагеле (0-10% изопропанол/дихлорометан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC R_f=0.59 (10% этилацетат/гексан); MS (Q1) 408 (M)⁺.

Пример 58. N-(4-Хлоро-3-(5-метоксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



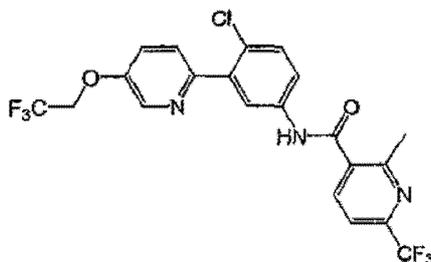
N-(4-Хлоро-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (0.12 ммоль) по методу L прореагировал с избытком иодометана. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-метоксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC R_f=0.57 (50% этилацетат/гексан); MS (Q1) 423 (M)⁺.

Пример 59. N-(4-Хлоро-3-(5-этоксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



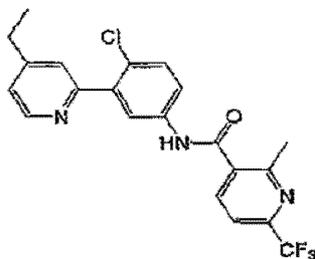
5 N-(4-Хлоро-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (0.05 ммоль) по методу L прореагировал с избытком иодоэтана. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-этоксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC $R_f=0.64$ (50% этилацетат/гексан); MS (Q1) 436 (M)⁺.

Пример 60. N-(4-Хлоро-3-(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



10 N-(4-Хлоро-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (0.12 ммоль) по методу L прореагировал с избытком трифторэтил иодида. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка: TLC
15 $R_f=0.64$ (40% этилацетат/гексан); MS (Q1) 490 (M)⁺.

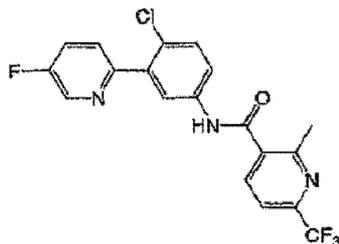
Пример 61. N-(4-Хлоро-3-(4-этилпиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



20 N-(4-Хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метил-6-

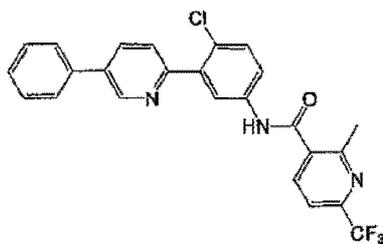
(трифторометил)никотинамид (~1 ммоль) по методу А прореагировал с избытком 4-этил-2-бромопиридина (1 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(4-этилпиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде светло-коричневого
5 твердого вещества: MS (Q1) 419 (M)⁺.

Пример 62. N-(4-Хлоро-3-(5-фторопиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



N-(4-Хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид (~1 ммоль) по методу А прореагировал с 5-фторо-2-бромопиридином (1 ммоль). Продукт очистили хроматографией на силикагеле (5-45% этилацетат/гексан) с получением N-(4-хлоро-3-(5-фторопиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде светло-коричневого
10 твердого вещества: MS (Q1) 409 (M)⁺.

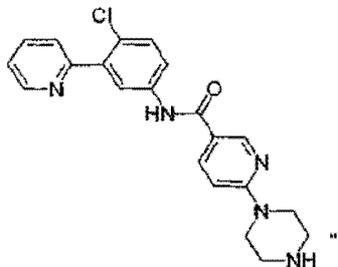
Пример 63. N-(4-Хлоро-3-(5-фенилпиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



5-Фенилпиридин-2-ил трифторометансульфонат (1.5 ммоль) по методу J прореагировал с хлоридом триметилолова с получением 5-фенил-2-(триметилстаннил)пиридина. Полученный "сырой продукт" (~1.25 ммоль) использовался как исходное вещество в реакции К совместно с N-(4-хлоро-3-иодофенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамидом (1 ммоль). Продукт этой реакции очистили хроматографией на силикагеле (1% ацетон/метилен хлорид) с получением N-(4-хлоро-3-(5-фенилпиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-
20

(трифторометил)никотинамида в виде светло-коричневого твердого вещества: TLC $R_f=0.15$ (1% ацетон/метилен хлорид); MS (Q1) 467 (M)⁺.

Пример 64. (S)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамид

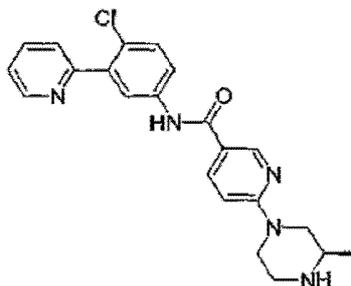


5

По методу F N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) прореагировал с 75 мг (S)-2-метилпиперазина в 0.75 мл бутанола при 160°C, реакция продолжалась 60 мин. Очистка методом HPLC в обращенной фазе привела к получению (S)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 408 (M)⁺.

10

Пример 65. (R)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамид

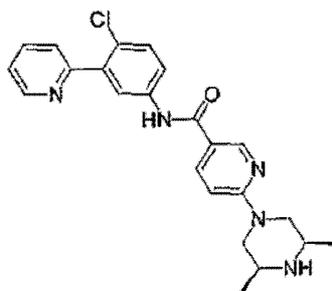


15

По методу F N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) прореагировал с 75 мг (R)-2-метилпиперазина в 0.75 мл бутанола при 160°C, реакция продолжалась 60 мин. Очистка методом HPLC в обращенной фазе привела к получению (S)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 408 (M)⁺.

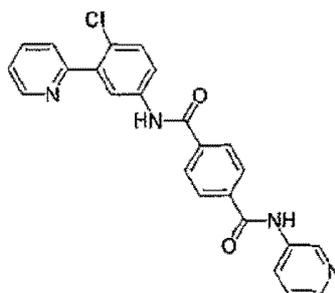
20

Пример 66. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)никотинамид



По методу F N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (75 мг) прореагировал с 114 мг 2,6-диметилпиперазина в 1 мл бутанола при 160°C, реакция продолжалась 60 мин. Очистка методом HPLC в обращенной фазе привела к получению N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

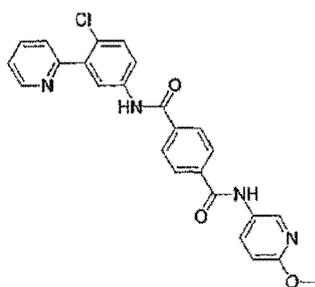
Пример 67. N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-ил)терефталамид



4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин (320 мг) вступил в реакцию присоединения с 4-(метоксикарбонил)бензойной кислотой (400 мг) по методу G с получением 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензоата. После этого 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензоат был гидролизован в соответствии с процедурой M с получением 550 мг 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты. 50 мг 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-аминопиридином по методу G. Органический слой упарили досуха и очистили методом хроматографии в обращенной фазе с получением N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-ил)терефталамида. MS (Q1) 429 (M)⁺.

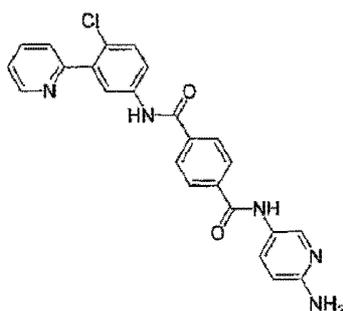
20

Пример 68. N¹-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-метоксипиридин-3-ил)терефталамид



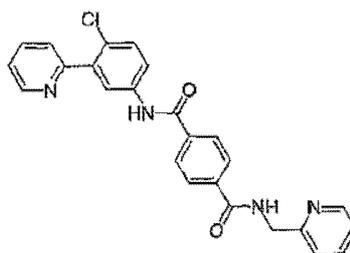
4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойная кислота (50 мг) вступила в реакцию присоединения с 2-метокси-5-аминопиридином по методу G. Продукт очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N¹-5 (4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-метоксипиридин-3-ил)терефталамида. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Пример 69. N¹-(6-аминопиридин-3-ил)-N⁴-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид



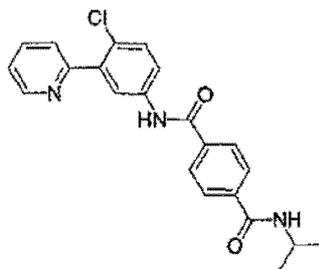
10 4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойная кислота (50 мг) вступила в реакцию присоединения с 2,5-диаминопиридином по методу G. Продукт очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N¹-(6-аминопиридин-3-ил)-N⁴-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 444 (M)⁺.

15 Пример 70. N¹-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамид



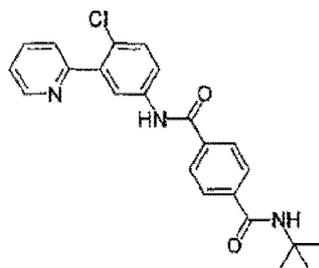
4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойная кислота (50 мг) вступила в реакцию присоединения с 2-(аминометил)пиридином по методу G. Продукт очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамида. MS (Q1) 443 (M)⁺.

Пример 71. N¹-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-изопропилтерефталамид



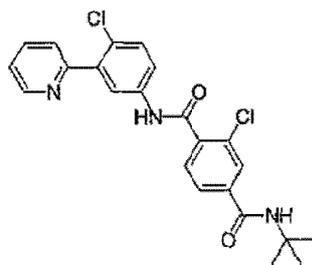
10 4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойная кислота (50 мг) вступила в реакцию присоединения с изопропиламином по методу G. Продукт очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-изопропилтерефталамида. MS (Q1) 394 (M)⁺.

15 Пример 72. N¹-трет-Бутил-N⁴-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид



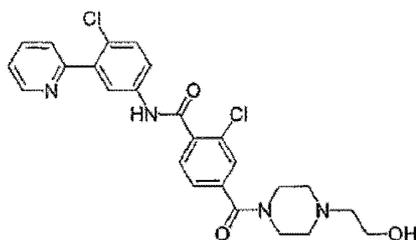
4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойная кислота (50 мг) вступила в реакцию присоединения с трет-бутиламином по методу G. Продукт очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N¹-трет-бутил-N⁴-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 408 (M)⁺.

5 Пример 73. N⁴-трет-Бутил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид



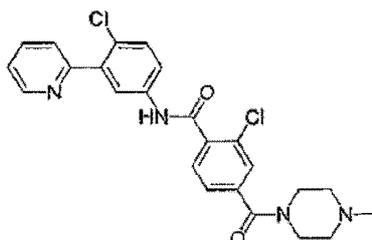
67 мл 2-хлоро-1,4-диметилбензола и 356 г перманганата калия несколько часов кипятили в полутора литрах воды. За исчезновением исходного вещества в смеси следили с помощью TLC. Перманганат калия отфильтровали, смесь закислили и профильтровали, получив 2-хлоротерефталевую кислоту. 46.8 г этой кислоты одну ночь перемешивали в насыщенном растворе газообразного HCl в метаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь сконцентрировали, подвергли базовой очистке и высушили, получив диметил 2-хлоротерефталат. 20 г этого вещества охладили до 0°C в DCM, после чего по каплям в течение нескольких часов добавили 87 мл 1 М раствора BBr₃ в DCM. Смесь затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Выполнив базовую очистку, 2-хлоро-4-(метоксикарбонил)бензойную кислоту очистили методом ISCO Combi-Flash. 959 мг 2-хлоро-4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 750 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина по методу G. 1 г метил 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензоата гидролизовали по методу M с получением 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты. 50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с трет-бутиламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-трет-бутил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 443.2 (M)⁺.

Пример 74. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбонил)бензамид



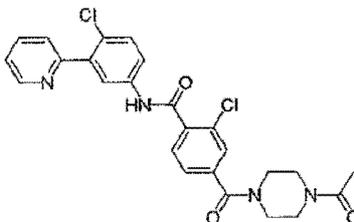
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной
5 кислоты вступили в реакцию присоединения с N-(2-гидроксиэтил)пиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 499 (M)⁺.

Пример 75. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензамид
10



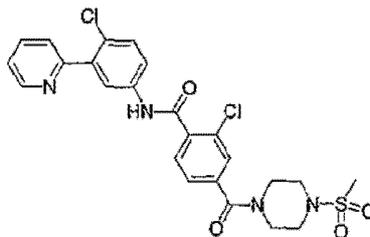
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной
кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-метилпиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 469 (M)⁺.

Пример 76. 4-(4-Ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



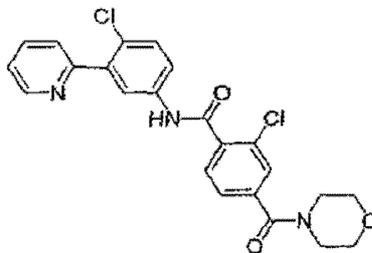
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-ацетилпиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 497 (M)⁺.

Пример 77. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)бензамид



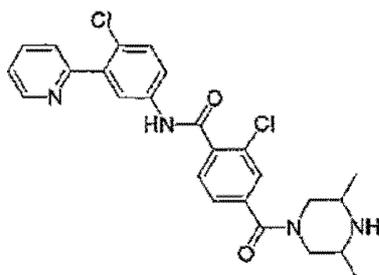
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-сульфонилпиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 533 (M)⁺.

Пример 78. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(морфолин-4-карбонил)бензамид



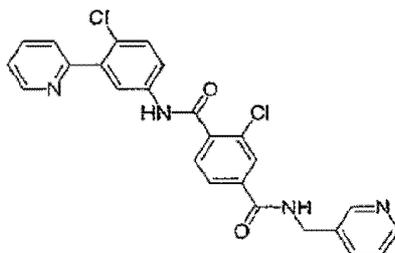
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с морфолином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(морфолин-4-карбонил)бензамида. MS (Q1) 456 (M)⁺.

Пример 79. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3,5-диметилпиперазин-1-карбонил)бензамид



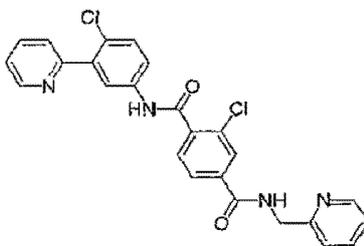
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2,6-диметилпиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3,5-диметилпиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Пример 80. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-илметил)терефталамид



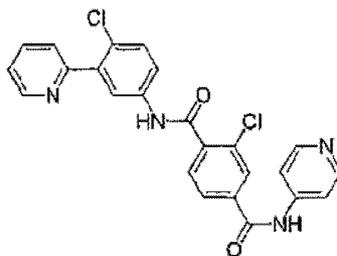
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-(аминометил)пиридином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-илметил)терефталамида. MS (Q1) 477 (M)⁺.

Пример 81. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамид



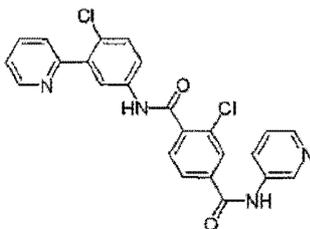
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-(аминометил)пиридином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамида. MS (Q1) 477 (M)⁺.

Пример 82. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-4-ил)терефталамид



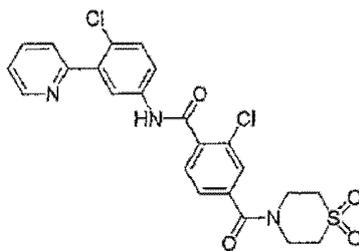
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 4-аминопиридином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-4-ил)терефталамида. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Пример 83. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-ил)терефталамид



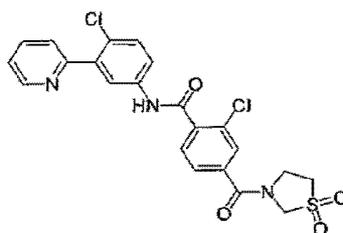
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-аминопиридином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-3-ил)терефталамида. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Пример 84. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиоморфолин-4-карбонил)бензамид (S-окисленный тиоморфолин)



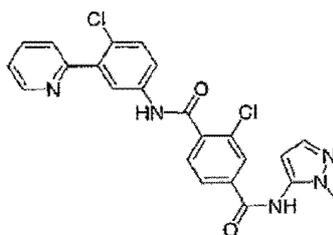
100 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с тиоморфолином по методу G. По реакции R у неочищенного 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиоморфолин-4-карбонил)бензамида окислилась тиоморфолиновая сера, после чего он был очищен хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиоморфолин-4-карбонил)бензамида (в котором входящая в состав тиоморфолина сера окислена до SO₂). MS (Q1) 504 (M)⁺.

10 Пример 85. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиазолидин-3-карбонил)бензамид (S-окисленный тиазолидин)



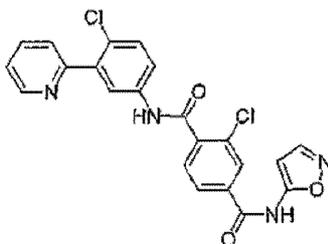
100 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с тиазолидином по методу G. Далее осуществили реакцию R с участием неочищенного 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиазолидин-3-карбонил)бензамида, продукт которой очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиазолидин-3-карбонил)бензамида (в котором входящая в состав тиазолидина сера окислена до SO₂). MS (Q1) 490 (M)⁺.

20 Пример 86. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)терефталамид



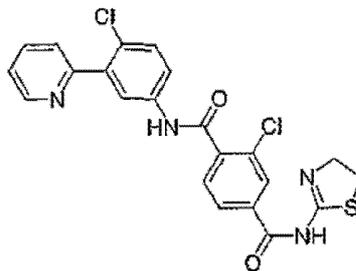
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 5-амино-1-метилпиразолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)терефталамида. MS (Q1) 466 (M)⁺.

Пример 87. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(изоксазол-5-ил)терефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 5-аминоизоксазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(изоксазол-5-ил)терефталамида. MS (Q1) 463 (M)⁺.

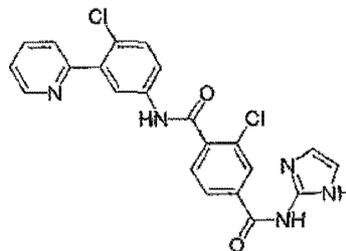
Пример 88. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4,5-дигидротиазол-2-ил)терефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-амино-4,5-дигидротиазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4,5-дигидротиазол-2-ил)терефталамида.

(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4,5-дигидро-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 471 (M)⁺.

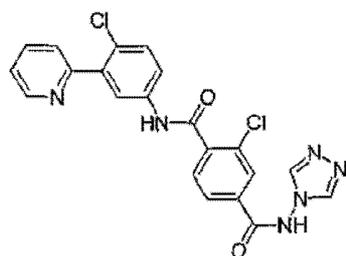
Пример 89. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1H-имидазол-2-ил)терефталамид



5

50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-аминоимидазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1H-имидазол-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 452 (M)⁺.

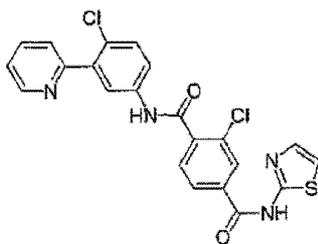
10 Пример 90. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)терефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 4-амино-1,2,4-триазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)терефталамида. MS (Q1) 453 (M)⁺.

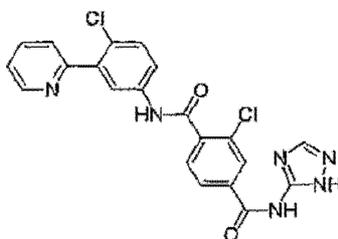
15

Пример 91. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(тиазол-2-ил)терефталамид



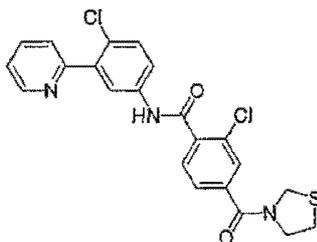
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-аминотиазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(тиазол-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 469 (M)⁺.

Пример 92. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)терефталамид



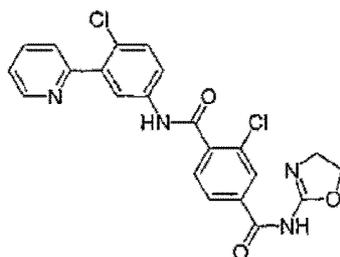
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-амино-1,2,4-триазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)терефталамида. MS (Q1) 453 (M)⁺.

Пример 93. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиазолидин-3-карбонил)бензамид



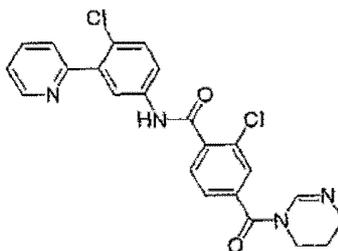
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с тиазолином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(тиазолидин-3-карбонил)бензамида. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Пример 94. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)терефталамид



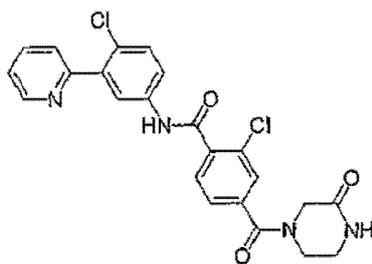
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-амино-4,5-дигидрооксазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 456 (M)⁺.

Пример 95. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-карбонил)бензамид



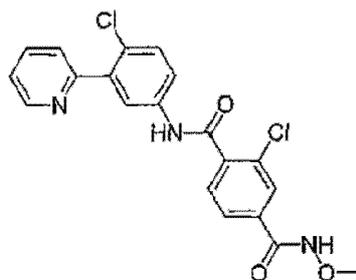
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1,4,5,6-тетрагидропиримидином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 454 (M)⁺.

Пример 96. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-оксопиперазин-1-карбонил)бензамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-оксопиперазином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-оксопиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 470 (M)⁺.

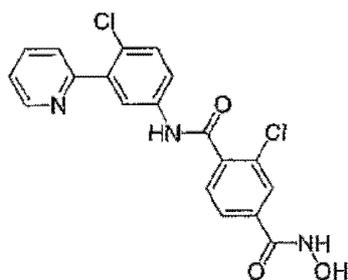
Пример 97. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метокситерефаламид



10 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с N-метилгидроксиламина гидрохлоридом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метокситерефаламида. MS (Q1) 417 (M)⁺.

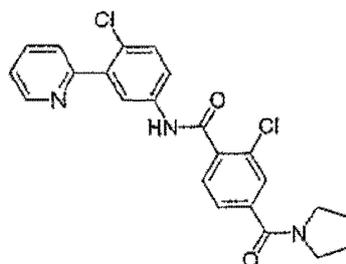
15

Пример 98. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-гидрокситерефаламид



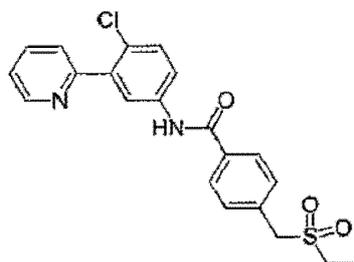
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с гидросиламина гидрохлоридом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-гидрокситерефталамид. MS (Q1) 403 (M)⁺.

Пример 99. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пирролидин-1-карбонил)бензамид



75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пирролидином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пирролидин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 441 (M)⁺.

Пример 100. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонилметил)бензамид



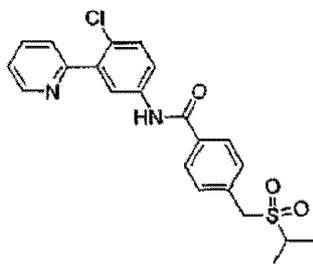
15

Этансульфонилхлорид восстановили до этансульфината натрия по методу, описанному в J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p. 2436. Кратко, 2.5 мл

этансульфонилхлорида по каплям добавили к раствору

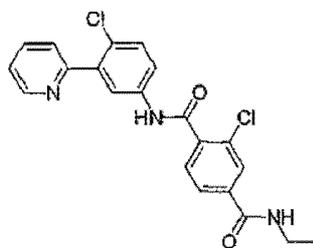
3.67 г карбоната натрия и 5.51 г сульфата натрия в 13 мл воды. По завершении реакции воду упарили, а твердый осадок суспендировали в этаноле и 1 ч выдерживали при температуре 80°C, после чего отфильтровали твердый осадок. Фильтрат упарили, получив 2.5 г этансульфината натрия. 293 мг этансульфината натрия смешали с 230 мг метил (4-бромэтил)бензоата в 2 мл DMF, после чего 5 мин смесь выдерживали при температуре 120°C в микроволновой печи. Смесь проэкстрагировали этилацетатом и соляным раствором, получив после упаривания органической фазы 250 мг метил 4-(этилсульфонилметил)бензоата. 200 мг метил 4-(этилсульфонилметил)бензоата гидролизовали по методу М с получением 119 мг 4-(этилсульфонилметил)бензойной кислоты. 50 мг 4-(этилсульфонилметил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 67 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина по методу G. Этот продукт перекристаллизовали из метанола, получив N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонилметил)бензамид. MS (Q1) 415 (M)⁺.

Пример 101. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонилметил)бензамид



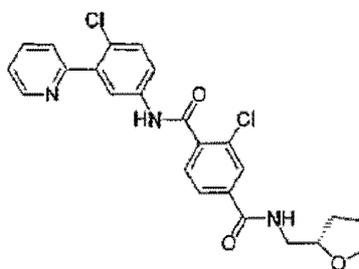
N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонилметил)бензамид приготовили тем же методом, что и N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонилметил)бензамид, только вместо пропан-2-сульфонил хлорида использовали этансульфонилхлорид. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 429 (M)⁺.

Пример 102. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-этилтерeftаламид



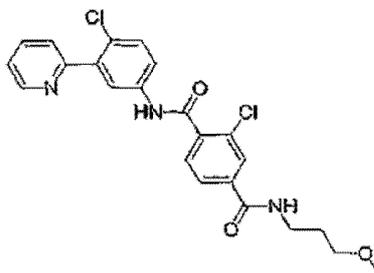
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с этиламино по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-этилтерeftаламида. MS (Q1) 415 (M)⁺.

Пример 103. (S)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)терeftаламид



75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (S)-(+)-тетрагидрофуриламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)терeftаламида. MS (Q1) 471 (M)⁺.

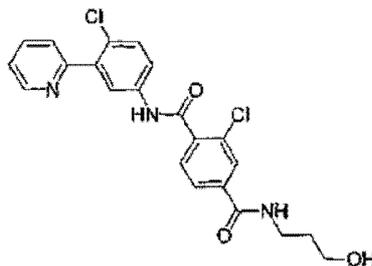
Пример 104. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-метоксипропил)терeftаламид



75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-метоксипропиламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-

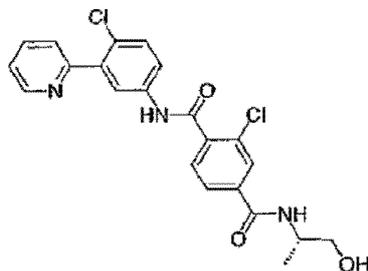
3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-метоксипропил)терефталамида. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Пример 105. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-гидроксипропил)терефталамид



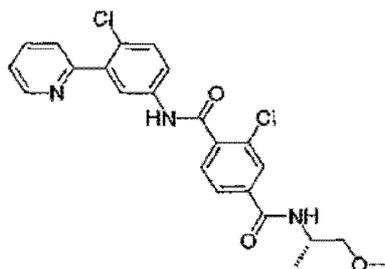
5 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 3-гидроксипропиламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-гидроксипропил)терефталамида. MS (Q1) 445 (M)⁺.

10 Пример 106. (S)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-гидроксипропан-2-ил)терефталамид



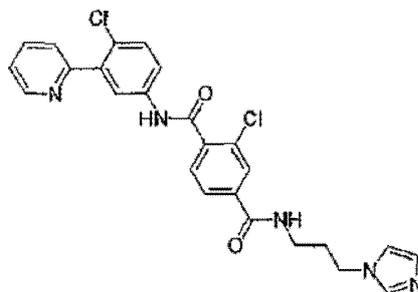
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (S)-2-амино-1-пропанолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-гидроксипропан-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Пример 107. (S)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метоксипропан-2-ил)терефталамид



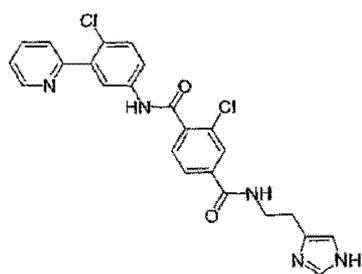
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (S)-1-метокси-2-пропиламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-
 5 N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метоксипропан-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Пример 108. N⁴-(3-(1H-Имидазол-1-ил)пропил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)тереф-таламид



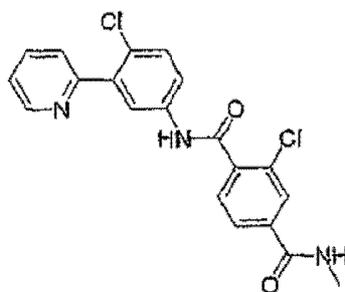
10 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-(3-аминопропил)имидазолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 495 (M)⁺.

15 Пример 109. N⁴-(2-(1H-Имидазол-4-ил)этил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид



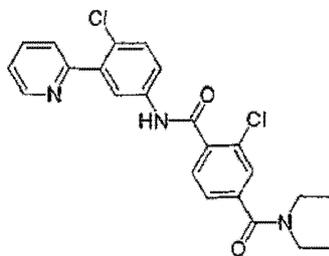
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с гистамином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 481 (M)⁺.

Пример 110. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метилтерефталамид



75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с метиламин гидрохлоридом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метилтерефталамида. MS (Q1) 401 (M)⁺.

Пример 111. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴-диэтилтерефталамид

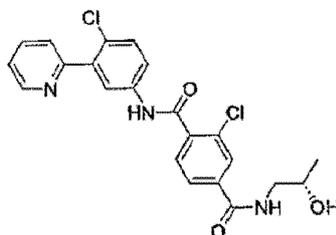


15

75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с диэтиламин гидрохлоридом по

методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴-диэтилтерефталамида. MS (Q1) 443 (M)⁺

Пример 112. (S)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксипропил)терефталамид

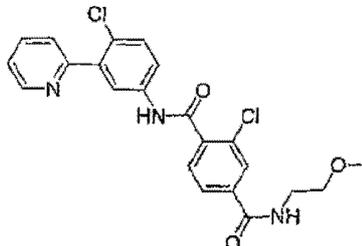


5

75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (S)-1-амино-2-пропанолом по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксипропил)терефталамида. MS

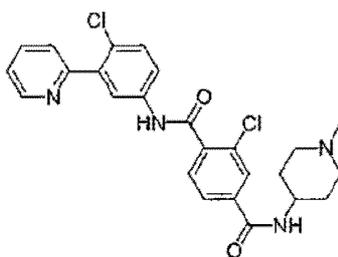
10 (Q1) 444 (M)⁺.

Пример 113. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-метоксиэтил)терефталамид



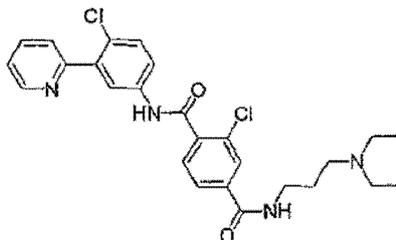
15 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-метоксиэтанамин по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-метоксиэтил)терефталамида. MS (Q1) 444 (M)⁺.

Пример 114. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метилпиперидин-4-ил)терефталамид



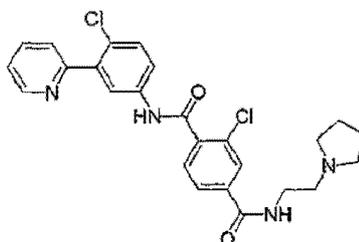
75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 4-амино-1-метилпиперидином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-метилпиперидин-4-ил)терефталамида. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Пример 115. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-(диэтиламино)пропил)терефталамид



10 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с N,N-диэтилпропилендиамином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(3-(диэтиламино)пропил)терефталамида. MS (Q1) 499 (M)⁺.

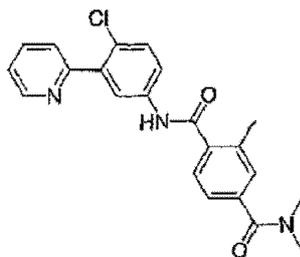
15 Пример 116. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(пирролидин-1-ил)этил)терефталамид



75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной

кислоты вступили в реакцию присоединения с N-(2-аминоэтил)пирролидином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(пирролидин-1-ил)этил)терефталамида. MS (Q1) 483 (M)⁺.

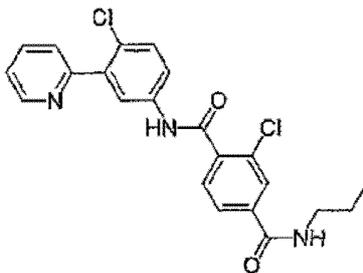
5 Пример 117. N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴,2-триметилтерефталамид



1.94 мг диметил 2-бромотерефталата растворили в 4 мл НМРА и дегазировали азотом, после чего добавили 1,1 мл тетраметил олова и 0.077 г тетракистрифенилфосфена палладия. Пробирку закупорили и смесь выдерживали 16 ч при температуре 65°C. После этого смесь разделили между этиловым эфиром и водой и проэкстрагировали. Органические слои промыли 5% гидроксидом аммония, 1 N HCl, еще раз 5% гидроксидом аммония и, наконец, водой. После того как растворитель отфильтровали через сульфат натрия и упарили, удалось 15 получить 1.44 г "сырого" диметил 2-метилтерефталата. 210 мг диметил 2-метилтерефталата гидролизovali по методу М с получением 4-(метоксикарбонил)-3-метилбензойной кислоты. Хроматография на силикагеле (0-70% EtOAc градиента в гексане) позволила получить 115 мг 4- (метоксикарбонил)-3-метилбензойной кислоты. Затем 4-(метоксикарбонил)-3-метилбензойная кислота вступила в 20 реакцию присоединения с диметиламин гидрохлоридом по методу G. Полученный "сырой" метил 4-(диметилкарбамоил)-2-метилбензоат гидролизovali по методу М с получением 110 мг 4- (диметилкарбамоил)-2-метилбензойной кислоты. 4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин вступил в реакцию присоединения со 110 мг 4-(диметилкарбамоил)-2-метилбензойной кислоты по методу G с получением 25 N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴,2-триметилтерефталамида. MS (Q1) 394 (M)⁺.

Пример 118. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N¹-

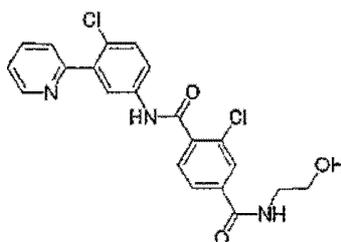
пропилтерефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пропиламином по методу G.

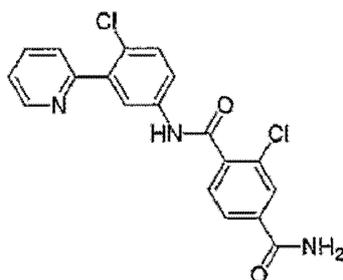
- 5 Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-пропилтерефталамида. MS (Q1) 430 (M)⁺.

Пример 119. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)терефталамид



- 10 50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пропаноламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)терефталамида. MS (Q1) 428 (M)⁺.

Пример 120. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид

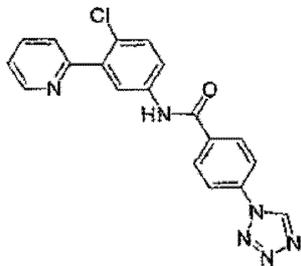


15

50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с хлоридом аммония по методу G.

Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 386 (M)⁺.

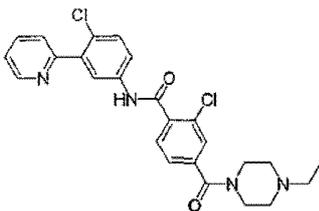
Пример 121. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1H-тетразол-1-ил)бензамид



5

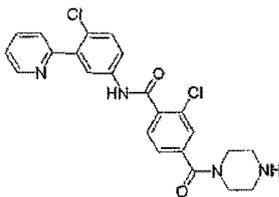
По методу G 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин (50 мг) и 4-(1H-тетразол-1-ил)бензойная кислота вступили в реакцию присоединения с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1H-тетразол-1-ил)бензамида. MS (Q1) 421.0 (M)⁺.

10 Пример 122. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)бензамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-этилпиперазином по методу G.
15 Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 483 (M)⁺.

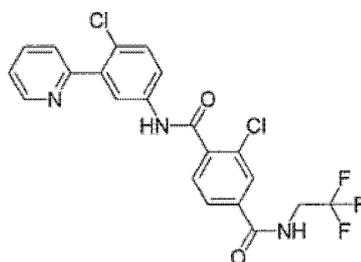
Пример 123. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперазин-1-карбонил)бензамид



20

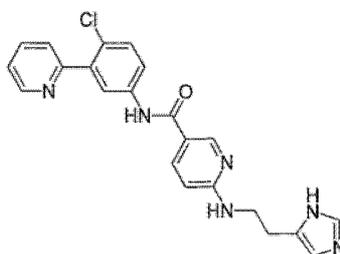
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с Вос-пиперазином по методу G. Органический слой упарили досуха, после чего смесь обработали TFA. Через 1 ч TFA удалили и "сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперазин-1-карбонил)бензамида. MS (Q1) 455 (M)⁺.

Пример 124. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2,2,2-трифтороэтил)терефталамид



10 75 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2,2,2-трифтороэтиламином по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2,2,2-трифтороэтил)терефталамида. MS (Q1) 469 (M)⁺.

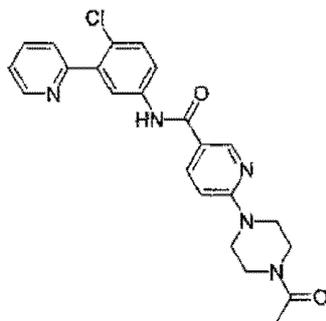
15 Пример 125. 6-(2-(1H-Имидазол-5-ил)этиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамид



20 Синтез был выполнен по методу F с использованием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамид (50 мг) и 100 мг гистамина в

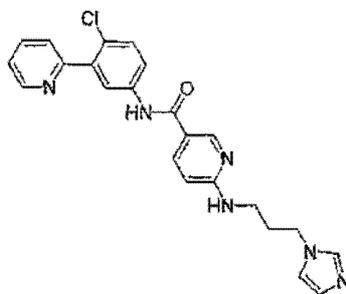
бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 6-(2-(1H-имидазол-5-ил)этиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида. MS (Q1) 419 (M)⁺.

Пример 126. 6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамид



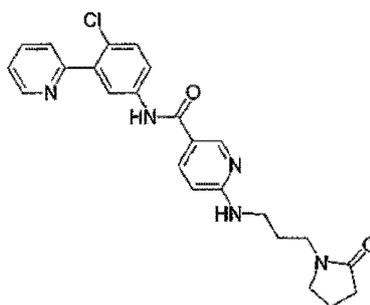
Синтез был выполнен по методу F с использованием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамида (50 мг) и 0.12 мл ацетилпиперазина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида. MS (Q1) 436 (M)⁺.

Пример 127. 6-(3-(1H-Имидазол-1-ил)пропиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотин-амид



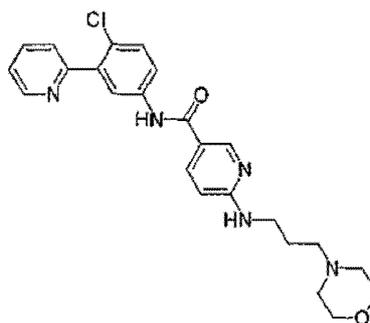
Синтез был выполнен по методу F с использованием N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро-3-карбоксамида (50 мг) и 125 мг 1-(3-аминопропил)имидазола в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 6-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида. MS (Q1) 433 (M)⁺.

Пример 128. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропиламино)никотинамид



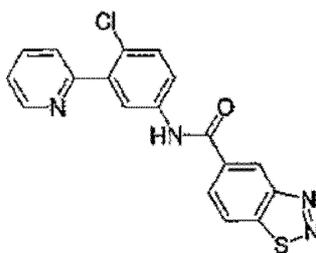
Синтез был выполнен по методу F с использованием N-(4-хлоро-3-
5 (пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро- 3-карбоксамида (50 мг) и 0.42 мл 1-(3-аминопропил)-2-пирролидинона в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-(2- оксопирролидин-1-ил)пропиламино)никотинамида. MS (Q1) 450 (M)⁺.

Пример 129. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-
10 морфолинопропиламино)никотинамид



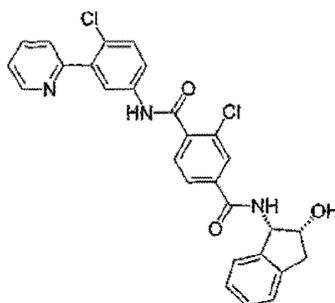
Синтез был выполнен по методу F с использованием N-(4-хлоро-3-
15 (пиридин-2-ил)фенил)-6-хлоро- 3-карбоксамида (50 мг) и 0.14 мл N-(3-аминопропил)морфолина в бутаноле (0.5 мл). "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)- 6-(3-морфолинопропиламино)никотинамида. MS (Q1) 452 (M)⁺.

Пример 130. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензо[d][1,2,3]тиадиазоле-5-карбоксамид



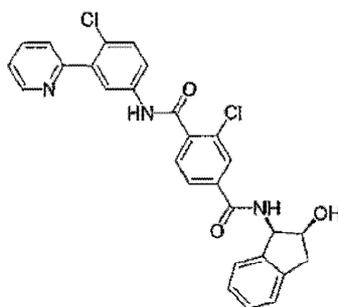
50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с бензо-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензо[d][1,2,3]тиадиазол-5-карбоксамид. MS (Q1) 367 (M)⁺.

Пример 131. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((1S,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)терефталамид



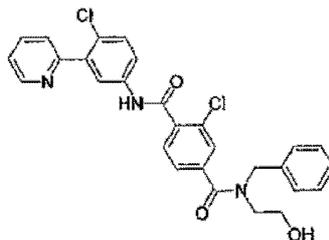
60 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (1S,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-олом по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((1S,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)терефталамида. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

Пример 132. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((1R,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)терефталамид



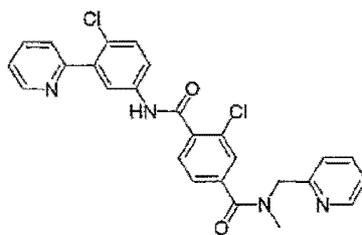
60 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (1R,2S)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-олом по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((1R,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)терефталамида. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

Пример 133. N⁴-Бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)терефталамид



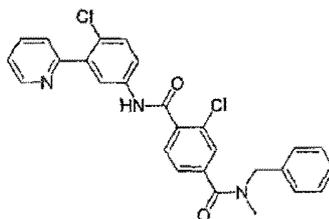
10 40 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-(бензиламино)этанолом по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)терефталамида. MS (Q1) 520 (M)⁺.

15 Пример 134. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метил-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамид



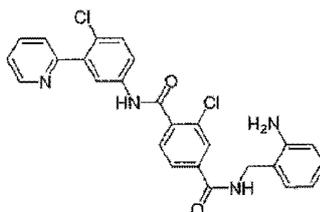
20 40 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с N-метил-1-(пиридин-2-ил)метанаминном по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метил-N⁴-(пиридин-2-илметил)терефталамида. MS (Q1) 491 (M)⁺.

Пример 135. N⁴-Бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метилтерефталамид



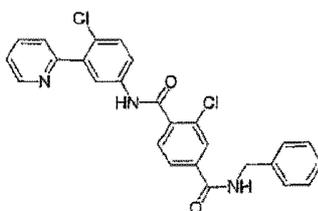
40 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной
5 кислоты вступили в реакцию присоединения с N-метил-1-фенилметанамин по
методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением
N⁴-бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-метилтерефталамида.
MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

Пример 136. N⁴-(2-Аминобензил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-
10 ил)фенил)терефталамид



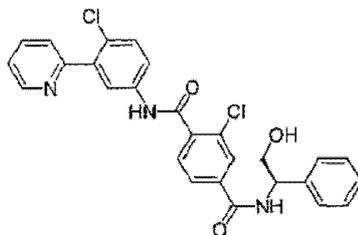
60 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной
кислоты вступили в реакцию присоединения с N¹-фенилэтан-1,2-диамином по
методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-
15 (2-аминобензил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS
(Q1) 491 (M)⁺.

Пример 137. N⁴-Бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-
ил)фенил)терефталамид



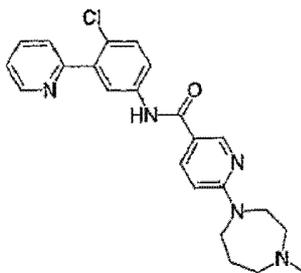
60 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с бензиламином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-бензил-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 476 (M)⁺.

5 Пример 138. (R)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидрокси-1-фенилэтил)терефталамид



60 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (R)-2-амино-2-фенилэтанолом по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидрокси-1-фенилэтил)терефталамида. MS (Q1) 506 (M)⁺.

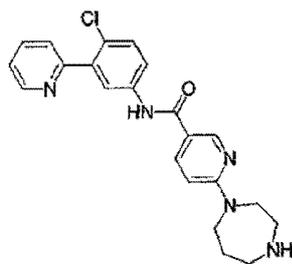
Пример 139. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)никотинамид



15

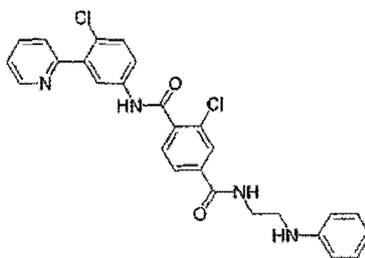
50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида вступили в реакцию с 1-метил-1,4- diaзепаном по методу F. Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-метил-1,4- diaзепан-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422 (M)⁺.

20 Пример 140. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(1,4- diaзепан-1-ил)никотинамид



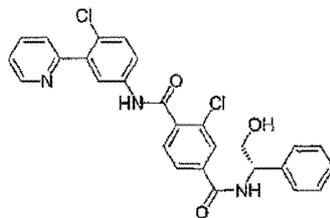
50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида вступили в реакцию с 1,4- диазепаном по методу F. Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(1,4-дiazепан-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 408 (M)⁺.

Пример 141. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(фениламино)этил)терефталамид



62 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с N¹-фенилэтан-1,2-диамином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(фениламино)этил)терефталамида. MS (Q1) 505.1 (M)⁺.

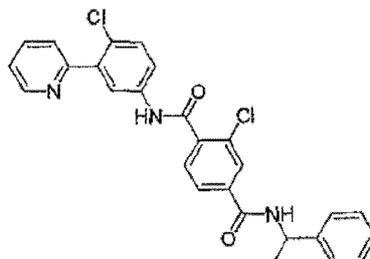
Пример 142. (S)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(2-гидрокси-1-фенилэтил)терефталамид



62 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (S)-2-амино-2-фенилэтанолом по

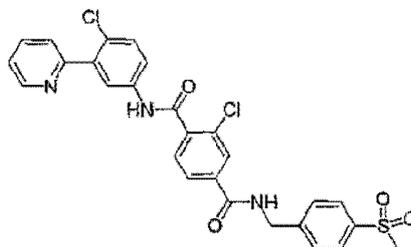
методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидрокси-1-фенилэтил)терефталамида. MS (Q1) 506 (M)⁺.

Пример 143. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-фенилэтил)терефталамид



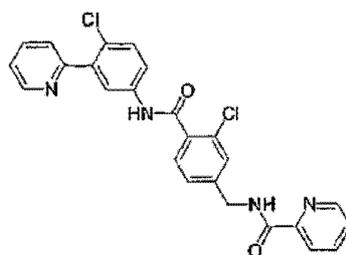
62 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1-фенилэтанамином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1-фенилэтил)терефталамида. MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

Пример 144. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4-(метилсульфонил)бензил)терефталамид



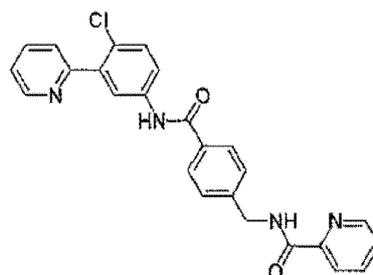
62 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (4-(метилсульфонил)фенил)метанамином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(4-(метилсульфонил)бензил)терефталамида. MS (Q1) 554 (M)⁺.

Пример 145. N-(3-Хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)пиколинамид



75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-2-хлоробензойной кислотой по методу G с получением трет-бутил 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензилкарбамата. После этого трет-бутил 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензилкарбамат обработали 4 N HCl в диоксане для удаления защитной Boc-группы и получения соли соляной кислоты и 4-(аминометил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. 54 мг "сырой" соли соляной кислоты и 4-(аминометил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию присоединения с пиколиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)пиколинамида. MS (Q1) 477.3 (M)⁺.

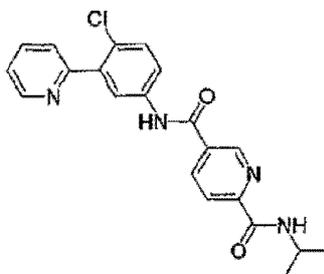
Пример 146. N-(4-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)пиколинамид



75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)бензойной кислотой по методу G с получением трет-бутил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензилкарбамата. После этого трет-бутил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензилкарбамат обработали 4 N HCl в диоксане для удаления защитной Boc-группы и получения соли соляной кислоты и 4-(аминометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. 50 мг "сырой" соли соляной кислоты и 4-(аминометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида

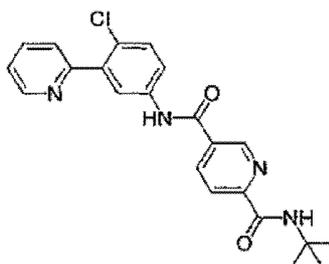
вступили в реакцию присоединения с пиколиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)пиколинамида. MS (Q1) 443.3 (M)⁺.

- 5 Пример 147. N⁵-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N²-изопропилпиридин-2,5-дикарбоксамид



- 250 мг 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с изопропиламином по методу G. Неочищенный метил 6-(изопропилкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу M с получением 10 227 мг 6-(изопропилкарбамоил)никотиновой кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(изопропилкарбамоил)никотиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N²-изопропилпиридин-2,5-дикарбоксамида. MS (Q1) 395.1 (M)⁺.
- 15

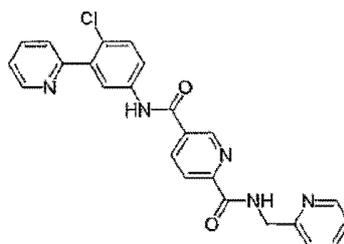
- Пример 148. N²-трет-Бутил-N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-2,5-дикарбоксамид



- 250 мг 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с третбутиламином по методу G. Неочищенный метил 6-(трет-бутилкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу M с получением 20 250 мг 6-(третбутилкарбамоил)никотиновой кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-

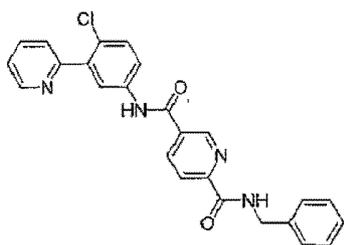
ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(трет-бутилкарбамоил)никотиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением трет-бутил-N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-2,5-дикарбоксамида. MS (Q1) 409 (M)⁺.

- 5 Пример 149. N⁵-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N²-(пиридин-2-илметил)пиридин-2,5-дикарбоксамида



- 250 мг 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с пиридин-2-илметанамин по методу G. Неочищенный метил 6-(пиридин-2-илметилкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу M с
10 (пиридин-2-илметилкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу M с получением 250 мг 6-(пиридин-2-илметилкарбамоил)никотиновой кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(пиридин-2-илметилкарбамоил)никотиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁵-(4-хлоро-3-
15 (пиридин-2-ил)фенил)-N²-(пиридин-2-илметил)пиридин-2,5-дикарбоксамида. MS (Q1) 444.1 (M)⁺.

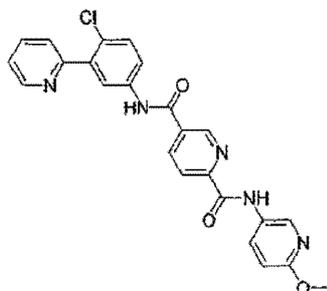
- Пример 150. N²-Бензил-N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-2,5-дикарбоксамида



- 20 250 мг 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с бензиламином по методу G. Неочищенный метил 6-(бензилкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу M с получением 300 мг 6-(бензилкарбамоил)никотиновой кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(бензилкарбамоил)никотиновой кислотой

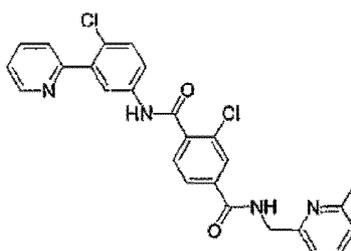
по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N²-бензил-N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)пиридин-2,5-дикарбоксамида. MS (Q1) 443.1 (M)⁺.

Пример 151. N⁵-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N²-(6-метоксипиридин-3-ил)пиридин-2,5-дикарбоксамид



250 мг 5-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с 6- метоксипиридин-3-амином по методу G. Нечистый метил 6-(6-метоксипиридин-3-илкарбамоил)никотинат был гидролизован по методу М с получением 196 мг 6-(6-метоксипиридин-3-илкарбамоил)никотиновой кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(6-метоксипиридин-3-илкарбамоил) никотиновой кислотой по методу G. "Сырой продукт" перекристаллизовали с получением чистого N⁵-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N²-(6- метоксипиридин-3-ил)пиридин-2,5-дикарбоксамида. MS (Q1) 460 (M)⁺.

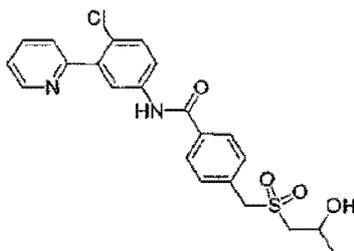
Пример 152. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((6-метилпиридин-2-ил)метил)тере-фталамид



2.5 мл диизопропилазодикарбоксилата в 1.5 мл THF добавили по каплям к 250 мг раствора (6- метилпиридин-2-ил)метанола, 2.8 г трифенилфосфина и 1.6 г изоиндолин-1,3-диона в безводном THF при комнатной температуре. Смесь перемешивали 2 ч, за ходом реакции следили по TLC. По завершении реакции

растворитель сконцентрировали, неочищенное вещество проэкстрагировали водой и хлороформом три раза и высушили над сульфатом магния. "Сырой продукт" очистили ISCO Combi-Flash с получением 2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона. 350 мг 2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона смешали с 440 мкл гидразин моногидрата в EtOH и несколько часов кипятили, получив (6-метилпиридин-2-ил)метанамин. "Сырой" (6-метилпиридин-2-ил)метанамин упарили и непосредственно использовали как исходное вещество в реакции присоединения совместно с 50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-((6-метилпиридин-2-ил)метил)терефталамида. MS (Q1) 491.1 (M)⁺.

Пример 153. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензамид

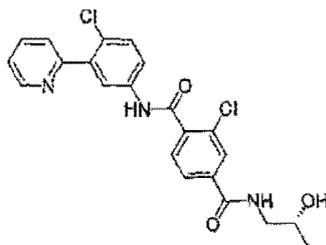


15

1 г метил 4-(бромометил)бензоата вступил в реакцию с 1-меркаптопропан-2-олом по методу Q. 1 г метил 4-((2-гидроксипропилтио)метил)бензоата окислили 2 г MCPBA в DCM при -78°C с получением неочищенного метил 4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензоата. Смесь упарили и очистили по методу ISCO Combi-Flash с получением 567 мг чистого метил 4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензоата, который гидролизовали по методу M с получением 328 мг 4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензойной кислоты. 50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-гидроксипропилсульфонил)метил)бензамида. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

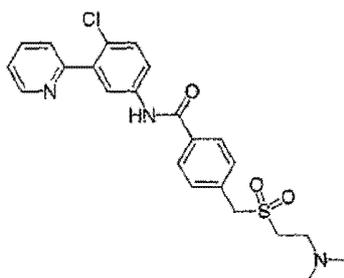
Пример 154. (R)-2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-

гидроксипропил)терефта-ламид



100 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с (R)-2-амино-2-фенилэтанолом по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксипропил)терефталамида. MS (Q1) 444.3 (M)⁺.

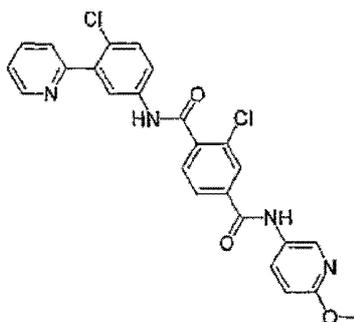
Пример 155. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-(диметиламино)этилсульфонил)метил)бензамид



10

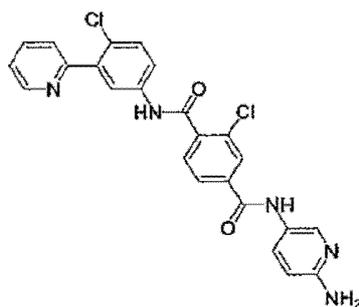
500 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(бромометил)бензойной кислотой по методу E. 170 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию с 2-(диметиламино)этантол гидрохлоридом по методу Q. 140 мг неочищенного N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-(диметиламино)этилтио)метил)бензамида вступили в реакцию с оксоном по методу R. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-(диметиламино)этилсульфо-нил)метил)бензамида. MS (Q1) 458.3 (M)⁺.

20 Пример 156. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-метоксипиридин-3-ил)тереф-таламид



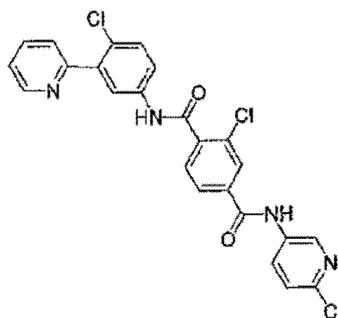
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 6-метоксипиридин-3-амином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-метоксипиридин-3-ил)терефталамида. MS (Q1) 493 (M)⁺.

Пример 157. N⁴-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамид



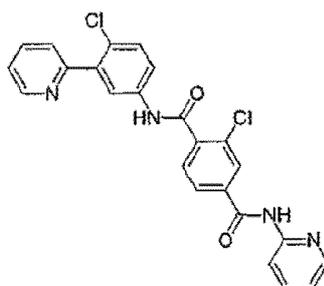
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пиридин-2,5-диамином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N⁴-(6-аминопиридин-3-ил)-2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)терефталамида. MS (Q1) 478 (M)⁺.

Пример 158. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-хлоропиридин-3-ил)терефталамид



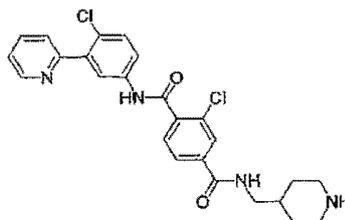
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 6-хлоропиридин-3-амином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(6-хлоропиридин-3-ил)терефталамида. MS (Q1) 497 (M)⁺.

Пример 159. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-ил)терефталамид



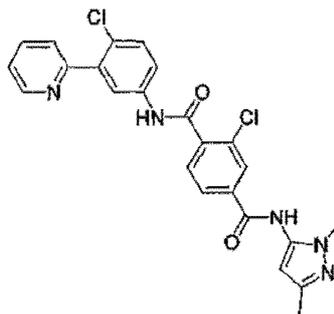
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пиридин-2-амином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиридин-2-ил)терефталамида. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Пример 160. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиперидин-4-илметил)терефталамид



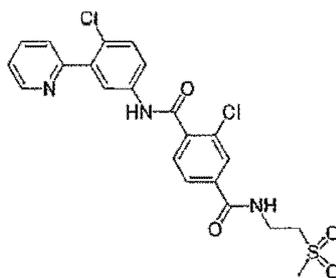
50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с пиперидин-4-илметанамин по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(пиперидин-4-илметил)терефталамид. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Пример 161. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)терефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 1,3-диметил-1Н-пиразол-5-амином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)терефталамида. MS (Q1) 480 (M)⁺.

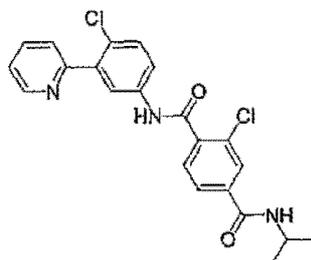
Пример 162. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-(метилсульфонил)этил)терефталамид



50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 2-(метилсульфонил)этанамин по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-(2-

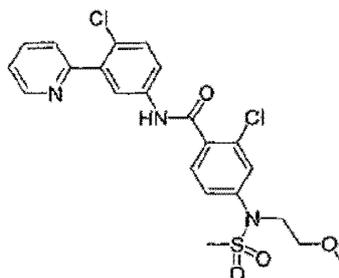
(метилсульфонил)этил)терефталамида. MS (Q1) 492 (M)⁺.

Пример 163. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-изопропилтерефталамид



5 50 мг 3-хлоро-4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с изопропиламином по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴-изопропилтерефталамида. MS (Q1) 428 (M)⁺.

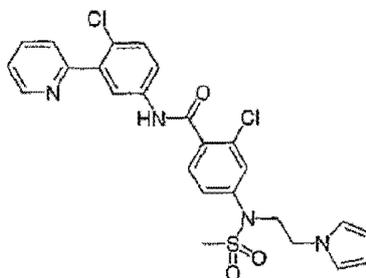
Пример 164. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфон-амидо)бензамид



К 5 г метил 2-хлоро-4-нитробензоата в 100 мл EtOH в несколько этапов добавили 20 г хлорида олова(II). Смесь нагрели до 55°C, за ходом реакции следили по TLC до ее завершения. После этого растворитель сконцентрировали и осуществили экстракцию в этилацетат и воду с TEA для уменьшения образования эмульсий. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 3.9 г метил 4-амино-2-хлорбензоата. 1 г метил 4-амино-2-хлорбензоата охладили до 0°C в DCM с добавлением 485 мкл пиридина, после чего по каплям добавили метансульфонилхлорид. Смеси позволили нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали одну ночь. Растворитель сконцентрировали и неочищенное вещество растворили в этилацетате и проэкстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем соляным

раствором. Затем это вещество высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 1.54 г метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата. 107 мкл 1-бromo-2-метоксиэтана и 556 мг карбоната цезия добавили к 150 мг метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата в DMF и перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционную смесь дважды проэкстрагировали этилацетатом с насыщенным раствором бикарбоната и один раз соляным раствором, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 2-хлоро-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфонамидо)бензоат. 182 мг метил 2-хлоро-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфонамидо)бензоата гидролизovali по методу М с получением 169 мг "сырого" 2-хлоро-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфонамидо)бензойной кислоты. 65 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфонамидо)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-метоксиэтил)метилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 494 (M)⁺.

Пример 165. 4-(N-(2-(1H-Пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



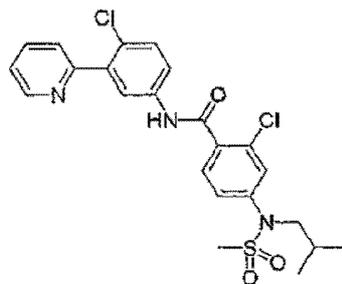
20

К 150 мг метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата в DMF добавили 200 мкл 1-(2-бромозтил)-1H-пиррола и 556 мг карбоната цезия. Смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч, после чего проэкстрагировали в этилацетате с насыщенным раствором бикарбоната (2:1) и соляным раствором, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 4-(N-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоробензоат. 230 мг метил 4-(N-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоробензоата гидролизovali по методу М с получением 221 мг "сырого" 4-(N-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоробензойной кислоты. 64 мг 4-хлоро-3-

(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(N-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоробензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(N-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)метилсульфонамидо)-2-хлоро-N-

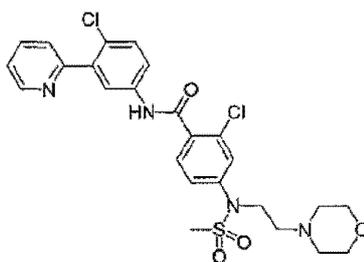
5 (4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 529 (M)⁺.

Пример 166. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензамид



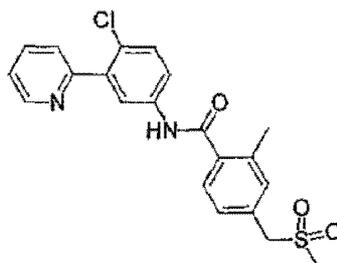
К 200 мг метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата в 2 мл DMF
 10 добавили 175 мкл 1-иодо-2-метилпропана и 740 мг карбоната цезия. Полученную смесь полчаса перемешивали в микроволновой печи при 140°C, после чего проэкстрагировали в этилацетате с водой (2:1), высушили над сульфатом магния, профильтровали, сконцентрировали и очистили методом ISCO Combi-Flash с получением метил 2-хлоро-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензоата. 120 мг
 15 метил 2-хлоро-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензоата гидролизovali по методу M с получением 110 мг "сырой" 2-хлоро-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт"
 20 очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-изобутилметилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 492 (M)⁺.

Пример 167. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-морфолиноэтил)метилсульфон-амидо)бензамид



К метил 334 мг метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата в 7 мл DMF добавили 1.2 г 4-(2- хлорэтил)морфолина и 2.5 г карбоната цезия. Полученную смесь полчаса перемешивали в микроволновой печи при 150°C, после чего проэкстрагировали в этилацетате с водой (2:1), высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив неочищенный метил 2-хлоро-4-(N-(2- морфолиноэтил)метилсульфонамидо)бензоат. 476 мг метил 2-хлоро-4-(N-(2- морфолиноэтил)метилсульфонамидо)бензоата гидролизовали по методу М и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 460 мг "сырой" 2-хлоро-4-(N-(2- морфолиноэтил)метилсульфонамидо)бензойной кислоты. 100 мг 4- хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(N-(2- морфолиноэтил)метилсульфонамидо)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2- морфолиноэтил)метилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 549 (M)⁺.

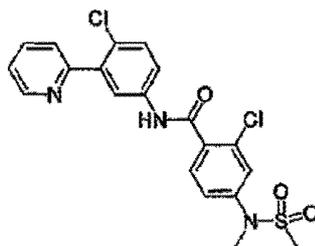
Пример 168. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензамид



410 мг диметил 2-метилтерефталата гидролизовали по методу М и очистили методом ISCO Combi- Flash, получив 4-(метоксикарбонил)-3-метилбензойной кислоты. 255 мг 4-(метоксикарбонил)-3- метилбензойной кислоты охладили до 0°C в 2 мл THF, после чего по каплям добавили раствор 2.6 мл 1 М комплекса NH₃-THF в THF. Смесь сняли с ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре, пока реакция не остановилась, завершившись приблизительно на 50%

(по данным TLC). Смесь еще раз охладили до 0°C и еще раз по каплям добавили 2.6 мл 1 М комплекса NH₃-THF в THF, а затем сняли с ледяной бани. По завершении процедуры смесь еще раз охладили до 0°C и остановили реакцию добавлением по каплям 3 N HCl. Водный слой дважды проэкстрагировали этилацетатом, а органический слой один раз проэкстрагировали бикарбонатом натрия и соляным раствором, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 4-(гидроксиметил)-2-метилбензоат. 220 мг метил 4-(гидроксиметил)-2-метилбензоата охладили до 0°C в 5 мл DCM, после чего добавили 260 мг трифенилфосфина и 395 мг NBS. Смесь сконцентрировали и очистили непосредственно методом ISCO Combi-Flash, получив чистый метил 4-(бромометил)-2-метилбензоат. 255 мг метил 4-(бромометил)-2-метилбензоата прореагировали по методу O, образовав метил 2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензоат. 250 мг метил 2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензоата гидролизовали в течение 1 ч при температуре 45°C по методу M с получением 2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензойной кислоты. 202 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 415 (M)⁺.

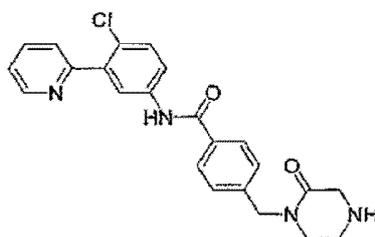
Пример 169. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензамид



К 300 мг метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата в 3 мл DMF добавили 78 мкл иодометана и 447 мг карбоната цезия, после чего перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Реакционную смесь проэкстрагировали в этилацетате с насыщенным раствором бикарбоната и соляным раствором (2:1:1), высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив неочищенный метил 2-хлоро-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензоат. 295 мг

метил 2-хлоро-4-(N-метилметилсульфон- амидо)бензоата гидролизovali по методу М с получением 249 мг 2-хлоро-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 450 (M)⁺.

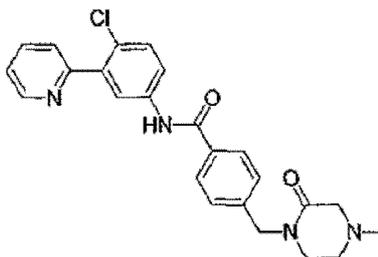
Пример 170. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензамид



500 мг метил 4-(бромометил)бензоат вступили в реакцию с 480 мг трет-бутил 3-оксопиперазин-1- карбоксилата и 1 г карбоната цезия в 9 мл DMF при 45°C. По завершении процесса смесь проэкстрагировали в этилацетате с насыщенным раствором бикарбоната и соляным раствором (2:1:1), высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. 613 мг трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата гидролизovali по методу М с получением 4-((4- (трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензойной кислоты. 200 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2- ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" дважды проэкстрагировали насыщенным раствором бикарбоната в этилацетате, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив неочищенный трет-бутил 4-(4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)-3- оксопиперазин-1-карбоксилат. К этому трет-бутил 4-(4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилату добавили 4 N HCl и сконцентрировали смесь, получив соляно-кислую соль N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-оксопиперазин-1- ил)метил)бензамида. Смесь очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-

(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

Пример 171. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензамид



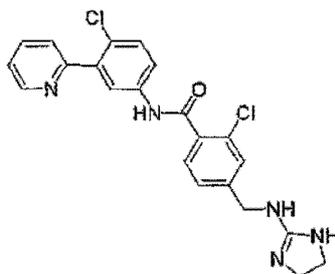
5

200 мг соляно-кислой соли N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензамида добавили к 55 мг параформальдегида и 185 мг триацетоксиборогидрида натрия в 1 мл 2% AcOH в DMF. По завершении реакции смесь один раз проэкстрагировали с бикарбонатом и соляным раствором в этилацетате, высушили над сульфатом магния, сконцентрировали и очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 435.3 (M)⁺.

10

Пример 172. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)метил)бензамид

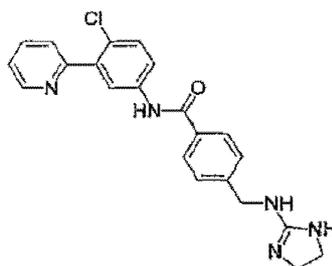
15



100 мг "сырой" соляно-кислой соли 4-(аминометил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию с 72 мг 1-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразола и 100 мкл DIPEA в 500 мкл DMF. Реакция протекала в микроволновой печи при температуре 150°C в течение 5 мин. "Сырой продукт" сконцентрировали до сухого состояния и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)метил)бензамида. MS (Q1) 440 (M)⁺.

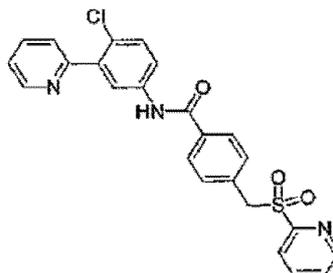
20

Пример 173. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)метил)бензамид



100 мг "сырой" соляно-кислой соли 4-(аминометил)-N-(4-хлоро-3-
 5 (пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию с 80 мг 1-(4,5-дигидро-1H-
 имидазол-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразола и 110 мкл DIPEA в 1 мл DMF. Реакция
 протекала в микроволновой печи при температуре 150°C в течение 5 мин. "Сырой
 продукт" сконцентрировали досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с
 получением N-(4- хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4,5-дигидро-1H-имидазол-2-
 10 иламино)метил)бензамида. MS (Q1) 406 (M)⁺.

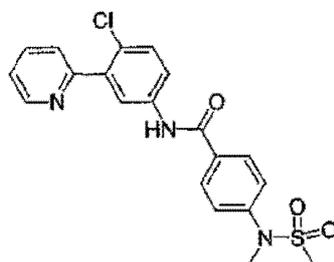
Пример 174. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиридин-2-илсульфонил)метил)бензамид



500 мг метил 4-(бромометил)бензоата вступили в реакцию с пиридин-2-
 15 тиолом по методу Q. 260 мг метил 4-((пиридин-2-илтио)метил)бензоата
 прореагировали по методу R с получением метил 4- ((пиридин-2-
 илсульфонил)метил)бензоата. 275 мг метил 4-((пиридин-2-
 илсульфонил)метил)бензоата гидролизовали по методу M с получением 4-
 ((пиридин-2-илсульфонил)метил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-
 20 ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-((пиридин-2-
 илсульфонил)метил)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили
 хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-
 (пиридин-2-ил)фенил)-4-((пиридин-2- илсульфонил)метил)бензамида. MS (Q1)

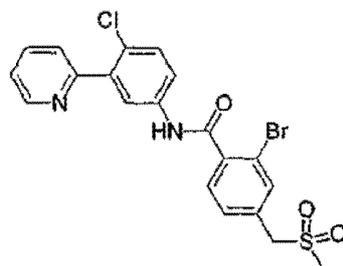
464.1 (M)⁺.

Пример 175. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензамид



5 500 мг метил 4-(метиламино)бензоата охладили до 0°C в DCM с 270 мкл пиридина, а затем по каплям добавили 260 мкл метансульфонилхлорида. Смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали одну ночь. Растворитель сконцентрировали, полученное вещество растворили в этилацетате и дважды проэкстрагировали 0.1 N раствором NaOH. "Сырой продукт" высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензоат. 698 мг метил 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензоата гидролизовали по методу М с получением 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(N-метилметилсульфонамидо)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин- 2-ил)фенил)-4-(N-метилметилсульфонамидо)бензамид. MS (Q1) 416.3 (M)⁺.

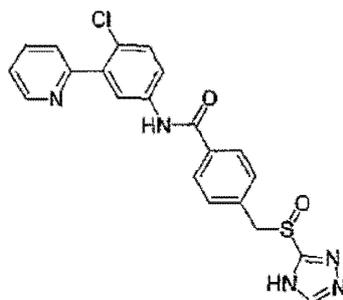
Пример 176. 2-Бromo-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



1,2 г 2-бromo-4-метилбензойной кислоты бромировали по методу N. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 160 мг 2-бromo-4-(бромометил)бензойной кислотой по методу E. 213 мг 2-бromo-4-

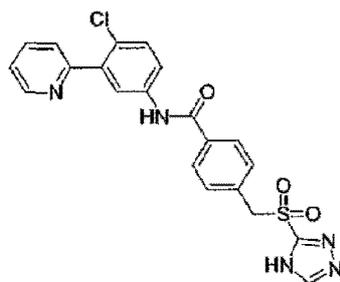
(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида прореагировали по методу O с получением 2-бromo-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида, который очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого 2- бromo-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 481.2 (M)⁺.

Пример 177. 4-((4H-1,2,4-Триазол-3-илсульфинил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



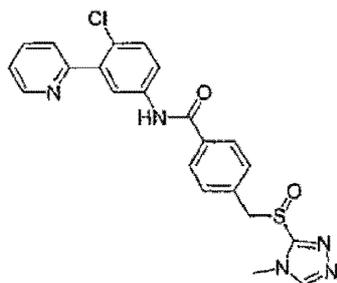
500 мг метил 4-(бромометил)бензоата вступили в реакцию с 4H-1,2,4-
 10 триазол-3-тиолом по методу Q, 542 мг метил 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил)бензоата затем прореагировали по методу R с получением смеси метил 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензоата и метил 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензоата в соотношении приблизительно 1:9. 467 мг смеси гидролизовали по методу M с получением 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной кислоты и 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной кислоты. 107 мг смеси 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной кислоты и 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина по методу G. Смесь разделили методом HPLC
 20 в обращенной фазе с получением 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 438.1 (M)⁺.

Пример 178. 4-((4H-1,2,4-Триазол-3-илсульфонил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



100 мг смеси 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной кислоты и 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина по методу G. Смесь разделили методом HPLC в обращенной фазе с получением 4-((4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 454.3 (M)⁺.

Пример 179. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензамид

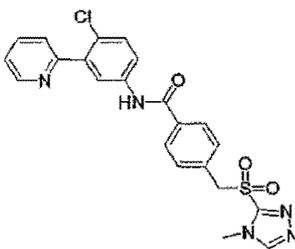


10

500 мг метил 4-(бромометил)бензоата вступили в реакцию с 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиолом по методу Q. 804 мг метил 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)метил)бензоата затем прореагировали по методу R с получением смеси 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензоата и метил 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензоата в соотношении приблизительно 1:9. 740 мг смеси гидролизовали по методу M с получением 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной кислоты и 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной кислоты. 114 мг смеси 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной кислоты и 4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной кислоты вступили в реакцию присоединения с 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина по методу G. Смесь разделили методом HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензамида. MS (Q1) 452.3 (M)⁺.

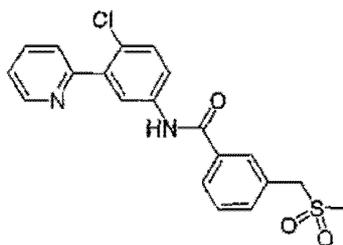
20

Пример 180. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензамид



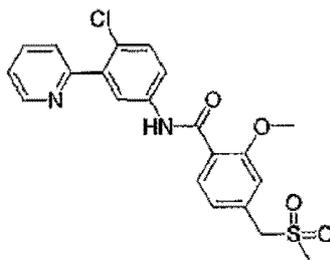
114 мг смеси 4-((4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфинил)метил)бензойной
 5 кислоты и метил 4-((4- метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфонил)метил)бензойной
 кислоты вступили в реакцию присоединения с 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-
 ил)анилина по методу G. Смесь разделили методом HPLC в обращенной фазе с
 получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-
 илсульфонил)метил)бензамида. MS (Q1) 468.1 (M)⁺.

10 Пример 181. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-
 (метилсульфонилметил)бензамид



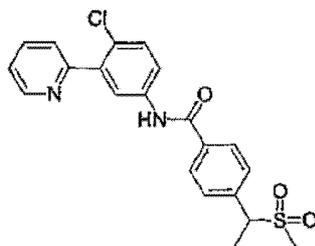
Из 300 мг метил 3-(бромометил)бензоата по методу O получили метил 3-
 (метилсульфонилметил)бензоат. Из 230 мг метил 3-
 15 (метилсульфонилметил)бензоата по методу M получили 3-
 (метилсульфонилметил)бензойную кислоту. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-
 ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 3-
 (метилсульфонилметил)бензойной кислотой по методу G. "Сырой продукт"
 очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-
 20 хлоро-3-(пиридин-2- ил)фенил)-3-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 401
 (M)⁺.

Пример 182. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метокси-4-
 (метилсульфонилметил)бензамид



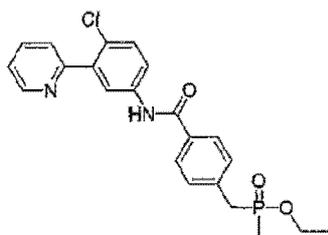
900 мг 2-метокси-4-метилбензойной кислоты бромировали по методу N с получением 4- (бромометил)-2-метоксибензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 132 мг 4-(бромометил)-2-метоксибензойной кислоты по методу E. 211 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метоксибензамида прореагировали по методу O, затем продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метокси-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 431 (M)⁺.

10 Пример 183. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1-(метилсульфонил)этил)бензамид



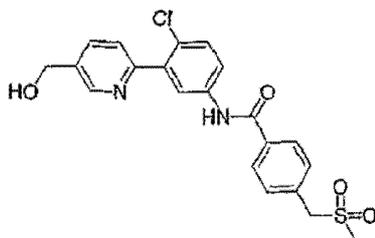
75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 93 мг 4-(1-бромозтил)бензойной кислоты по методу E. 153 мг 4-(1-бромозтил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид прореагировали по методу O, затем продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1-(метилсульфонил)этил)бензамида. MS (Q1) 415.3 (M)⁺.

20 Пример 184. Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил(метил)фосфинат



90 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию с 45 мкл диэтилметилфосфонита (реакция 5 мин протекала в микроволновой печи при температуре 120°C). Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензил(метил)фосфината. MS (Q1) 429 (M)⁺.

Пример 185. N-(4-Хлоро-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



10

75 мл (5-метилпиридин-2-ил)цинк(II) бромида вступили в реакцию с 4 г 1-хлоро-2-иодо-4- нитробензола по методу В. К раствору 935 мг 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)-5-метилпиридина в 5 мл серной кислоты медленно добавили 2.25 г оксида хрома(III), после чего смесь несколько часов перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Чтобы разбавить смесь, в нее добавили ледяную воду и водный слой трижды проэкстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 6-(2-хлоро-5- нитрофенил)никотиновую кислоту. 704 мг 6-(2-хлоро-5-нитрофенил)никотиновой кислоты этерифицировали с 3.1 мл 4 N HCl в диоксане в 20 мл MeOH. Реакционную смесь сконцентрировали, подвергли базовым процедурам очистки, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 6-(2-хлоро-5-нитрофенил)никотинат. К 681 мг метил 6-(2-хлоро-5- нитрофенил)никотината добавили 2.1 г хлорида олова(II) и 1 мл HCl в 25 мл EtOH. По завершении реакции EtOH сконцентрировали и смесь проэкстрагировали этилацетатом и водой с ТЕА для уменьшения эмульгирования.

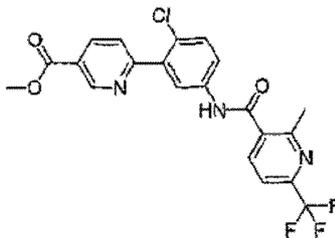
15

20

25

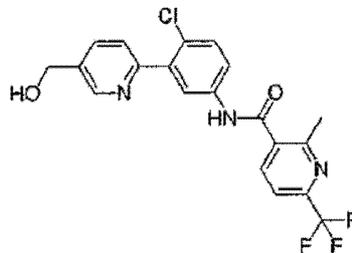
Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 6-(5-амино-2-хлорофенил)никотинат. 296 мг метил 6-(5-амино-2-хлорофенил)никотината вступили в реакцию присоединения с 266 мг 4-(метилсульфонилметил)бензойной кислоты по методу G. К 518 мг метил 6-(2-хлоро-5-(4-(метилсульфонилметил)бензамидо)фенил)никотината при 0°C в 20 мл EtOH медленно добавили 640 мг борогидрида натрия. Смесь кипятили 1 ч до завершения превращения, затем реакцию остановили водой и проэкстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали, сконцентрировали и очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 431.1 (M)⁺.

Пример 186. 6-(2-Хлоро-5-(2-метил-6-(трифторометил)никотиноамидо)фенил)никотинат



200 мг метил 6-(5-амино-2-хлорофенил)никотината обработали 255 мкл 2-метил-6-(трифторометил)никотиноил хлорида по методу D. По завершении реакции смесь очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого 6-(2-хлоро-5-(2-метил-6-(трифторометил)никотинамидо)фенил)никотината. MS (Q1) 450 (M)⁺.

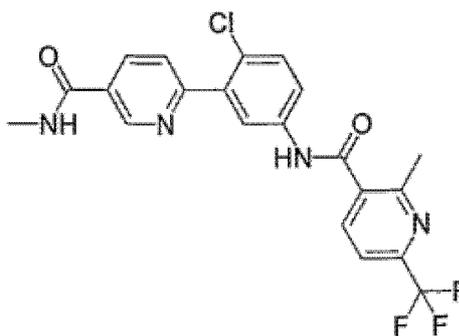
Пример 187. N-(4-Хлоро-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



К 110 мг метил 6-(2-хлоро-5-(2-метил-6-(трифторометил)никотиноамидо)фенил)никотината при 0°C в 5 мл EtOH медленно

добавили 148 мг борогидрида натрия. Смесь 1 ч кипятили до завершения превращения, затем остановили реакцию водой и проэкстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали, сконцентрировали и очистили HPLC в обращенной фазе с
5 получением чистого N-(4-хлоро-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

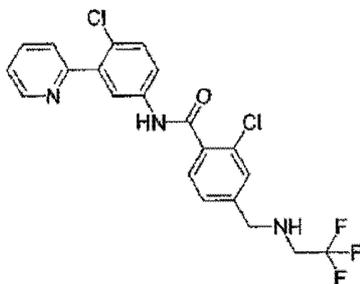
Пример 188. N-(4-Хлоро-3-(5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



10

120 мг 6-(2-хлоро-5-(2-метил-6-(трифторометил)никотинамидо)фенил)никотината гидролизovali по методу М. 112 мг 6-(2-хлоро-5-(2-метил-6-(трифторометил)никотинамидо)фенил)никотиновой кислоты вступили в реакцию присоединения с метиламин гидрохлоридом по методу G, смесь очистили HPLC в
15 обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида. MS (Q1) 449 (M)⁺.

Пример 189. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2,2,2-трифтороэтиламино)метил)бензамид

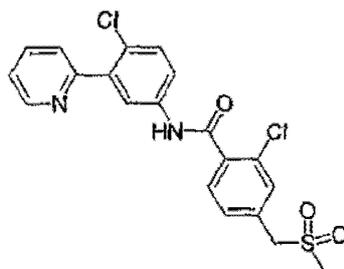


20

Через раствор 24.9 г 2-хлоро-4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты и 2 мл

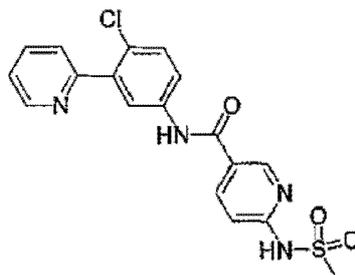
серной кислоты в 350 мл DCM при -78°C пропускали газообразный изобутилен до его насыщения. Затем сосуд с раствором тщательно закрыли и оставили на несколько дней при комнатной температуре. Перед тем как открыть сосуд, его снова охладили до -78°C . Растворитель сконцентрировали и смесь проэкстрагировали этилацетатом и бикарбонатом, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 31.4 г 1-трет-бутил-4-метил-2-хлоротерефталата. 3.35 г 1-трет-бутил-4-метил-2-хлоротерефталата гидролизovali по методу М. 2.5 г 4-(трет-бутоксикарбонил)-3-хлоробензойной кислоты охладили до 0°C в 25 мл THF, а затем по каплям туда добавили раствор 19.5 мл 1 М ВНЗ-THF комплекса в THF. Раствор сняли с ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре до остановки реакции приблизительно на 50% превращении (поданным TLC). Смесь охладили до 0°C , по каплям добавили еще 19.5 мл комплекса ВНЗ-THF и снова сняли раствор с ледяной бани. По завершении реакции смесь еще раз охладили до 0°C и остановили реакцию добавлением по каплям 3 N HCl. Водный слой дважды проэкстрагировали этилацетатом, а органический слой один раз раствором бикарбоната и соляным раствором, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив трет-бутил 2-хлоро-4-(гидроксиметил)бензоат. 564 мг трет-бутил 2-хлоро-4-(гидроксиметил)бензоата охладили до 0°C в 5 мл DCM, после чего добавили 665 мг трифенилфосфина и 417 мг NBS. Смесь сконцентрировали и очистили непосредственно методом ISCO Combi-Flash с получением чистого трет-бутил 2-хлоро-4-(гидроксиметил)бензоата. 147 мг трет-бутил 4-(бромометил)-2-хлоробензоата вступили в реакцию с 2,2,2-трифтороэтанамин в DMSO по методу Р. 141 мг трет-бутил 2-хлоро-4-((2,2,2-трифтороэтиламино)метил)бензоата смешали с 4 N HCl в диоксане 45°C и сконцентрировали, получив 2-хлоро-4-((2,2,2-трифтороэтиламино)метил)бензойную кислоту. 50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 75 мг 2-хлоро-4-((2,2,2-трифтороэтиламино)метил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2,2,2-трифтороэтиламино)метил)бензамида. MS (Q1) 454.6 (M)⁺.

Пример 190. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



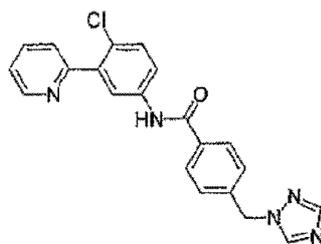
3.01 г трет-бутил 4-(бромометил)-2-хлоробензоата прореагировали по методу О с получением третбутил 2-хлоро-4-(метилсульфонилметил)бензоата. 1.2 г трет-бутил 2-хлоро-4-(метилсульфонил- метил)бензоата обработали 10 мл 4 N HCl в диоксане при 45°C и сконцентрировали по завершении реакции с получением неочищенной 2-хлоро-4-(метилсульфонилметил)бензойной кислоты. 775 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 1 г 2-хлоро-4-(метилсульфонилметил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением чистого 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 435 (M)⁺.

Пример 191. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонамидо)никотинамид



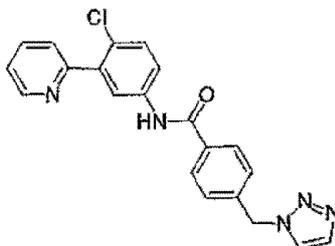
100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида вступили в реакцию с метансульфонамидом и 108 мкл 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2- диазафосфоринном по методу F. "Сырой продукт" сконцентрировали досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонамидо)никотинамида. MS (Q1) 403 (M)⁺.

Пример 192. 4-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



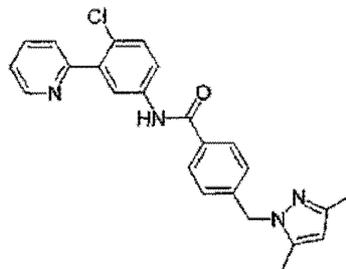
88 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию присоединения с 45 мг 1H-1,2,4-триазолом по методу Р. Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 390 (M)⁺.

Пример 193. 4-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



10 88 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию присоединения с 40 мкл 1H-1,2,3-триазолом по методу Р. Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 390.1 (M)⁺.

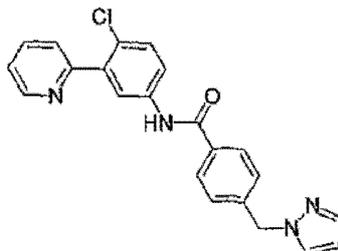
15 Пример 194. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензамид



70 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида

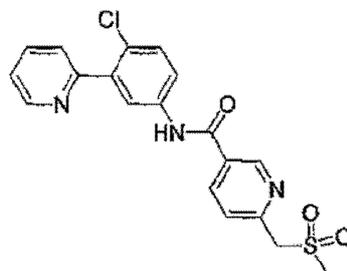
вступили в реакцию присоединения с 50 мг 3,5-диметил-1H-пиразолом по методу Р. Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 417.3 (M)⁺.

- 5 Пример 195. 4-((1H-Пиразол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



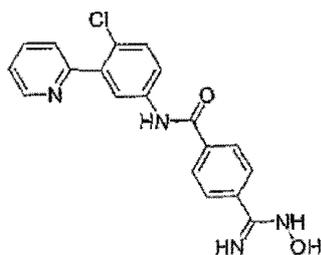
- 70 мг 4-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида
 10 Реакционную смесь выпарили досуха и очистили HPLC в обращенной фазе с получением
 4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 389.3 (M)⁺.

- Пример 196. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонилметил)никотинамид



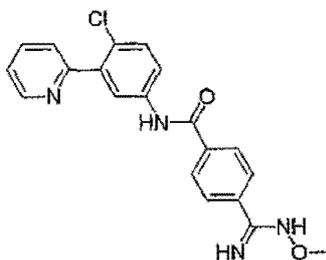
- 15
 1.2 г 6-метилникотиновой кислоты бромировали по методу N с получением 6-(бромометил)никотиновой кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 87 мг 6-(бромометил)никотиновой кислоты по методу E. 145 мг 6-(бромометил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида прореагировали по методу O. Смесь очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонилметил)никотинамида. MS (Q1) 402 (M)⁺.

- Пример 197. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-гидроксикарбамимидоил)бензамид



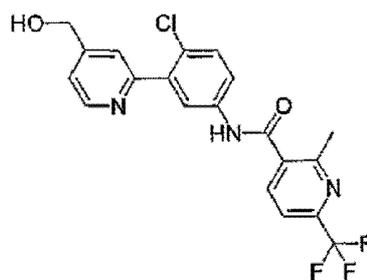
240 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 207 мг 4-цианобензойной кислоты по методу G. К 445 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-цианобензамида и 2.5 мл DIPEA в 10 мл EtOH
 5 добавили 793 мг гидроксилламин гидрохлорида и выдерживали смесь при 60°C до завершения реакции. Затем растворитель упарили, дважды проэкстрагировали смесь водой в этилацетате, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в
 10 (N-гидрокарбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 367.4 (M)⁺.

Пример 198. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-метоксикарбамимидоил)бензамид



100 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-гидрокарбамимидоил)бензамида охладили до 0°C в 1.5 мл диоксане. Медленно
 15 добавили 5 мл 2 N NaOH, а затем по каплям - 33 мкл диметилсульфата. Смесь сняли с ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Затем смесь упарили, проэкстрагировали водой и этилацетатом (1:1), высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали с получением чистого N-(4-хлоро-3-
 20 (пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-метоксикарбамимидоил)бензамид. MS (Q1) 381 (M)⁺.

Пример 199. N-(4-Хлоро-3-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



75 мл (4-метилпиридин-2-ил)цинк(II) бромида прореагировали с 4 г 1-хлоро-2-иодо-4- нитробензолом по методу В. К 300 мг 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)-4-метилпиридина в 1.5 мл серной кислоты медленно добавили 362 мг оксида хрома(III) и реакционную смесь несколько часов перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Чтобы разбавить смесь, добавили ледяной воды и водный слой трижды проэкстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 2-(2-хлоро-5- нитрофенил)изоникотиновую кислоту.

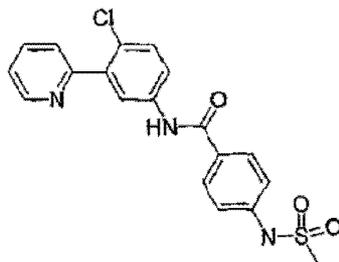
300 мг 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)изоникотиновой кислоты этерифицировали с 750 мкл 4 N HCl в диоксане в 10 мл MeOH 16 ч при температуре 55°C. Реакционную смесь сконцентрировали, подвергли базовым процедурам очистки, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)изоникотинат. К 259 мг метил 2-(2-хлоро-5-нитрофенил)изоникотината добавили 200 мг хлорида олова(II) и 500 мкл HCl в 10 мл EtOH. По завершении реакции EtOH сконцентрировали и смесь проэкстрагировали этилацетатом и водой с TEA для уменьшения эмульгирования. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 2-(5-амино-2-хлорофенил)изоникотинат. 240 мг метил 2-(5-амино-2-хлорофенил)изоникотината вступили в реакцию с 204 мкл 2-метил-6-(трифторометил)никотиноил хлорида по методу D. К 100 мг метил 2-(2-хлоро-5-(2-метил-6- (трифторометил)никотинамидо)фенил)изоникотината при 0°C в 5 мл EtOH медленно добавили 135 мг борогидрида натрия. Смесь кипятили 1 ч до завершения превращения, затем реакцию остановили водой и проэкстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали, сконцентрировали и очистили HPLC в обращенной фазе с получением чистого N-(4-хлоро-3-(4- (гидроксиметил)пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

Пример

200.

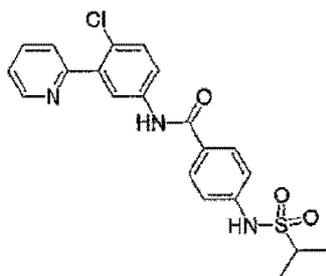
N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-

(метилсульфониламид)бензамид



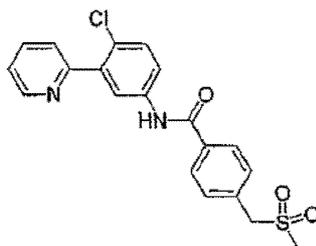
300 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 270 мг 4-нитробензойной кислоты по методу G. K 520 мг N-
 5 (4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-нитробензамида в 2.5 мл HCl в 10 мл EtOH добавили 1.3 г хлорида олова(II) и перемешивали смесь при 55°C. По завершении реакции смесь сконцентрировали и проэкстрагировали этилацетатом и водой с TEA для уменьшения эмульгирования. Органический слой высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив 4-амино-N-(4-хлоро-3-
 10 (пиридин-2-ил)фенил)бензамид. 100 мг 4-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в реакцию с 30 мкл метансульфонилхлорида и 90 мкл DIPEA в 500 мкл DCM. Реакционную смесь упарили, подвергли базовым процедурам очистки и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфониламид)бензамида. MS (Q1) 402
 15 (M)⁺.

Пример 201. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1-метилэтилсульфонамидо)бензамид



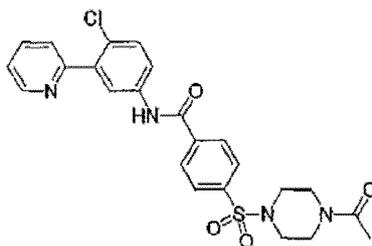
151 мг 4-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида вступили в
 20 реакцию с 105 мкл пропан-2-сульфонил хлорида и 205 мкл DIPEA в 500 мкл DCM. Реакционную смесь упарили, подвергли базовым процедурам очистки и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин- 2-ил)фенил)-4-(1-метилэтилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 430 (M)⁺.

Пример 202. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



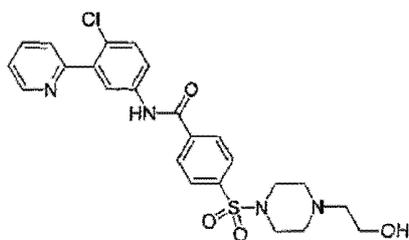
1 г метил 4-(бромометил)бензоат прореагировал по методу О. 2.77 г метил
5 4- (метилсульфонилметил)бензоата гидролизовали по методу М. 1 г 4-хлоро-3-
(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 1.15 г 4-
(метилсульфонилметил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт"
подвергли базовым процедурам очистки и перекристаллизовали с
изопропилацетатом и эфиром (1:1) с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-
10 ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 401 (M)⁺.

Пример 203. 4-(4-Ацетилпиперазин-1-илсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-
2-ил)фенил)бензамид



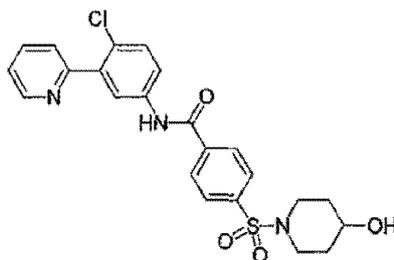
1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 646 мкл
15 1-(пиперазин-1- ил)этанола по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина
вступили в реакцию присоединения с 125 мг 4-(4-ацетилпиперазин-1-
илсульфонил)бензойной кислоты по методу G, смесь очистили HPLC в
обращенной фазе с получением 4-(4-ацетилпиперазин-1-илсульфонил)-N-(4-хлоро-
3-(пиридин-2- ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 499.4 (M)⁺.

20 Пример 204. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(2-
гидроксиэтил)пиперазин-1-илсульфонил)бензамид



1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 615 мкл 2-(пиперазин-1-ил)этанола по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 125 мг 4-(4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-илсульфонил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илсульфонил)бензамида. MS (Q1) 501.3 (M)⁺.

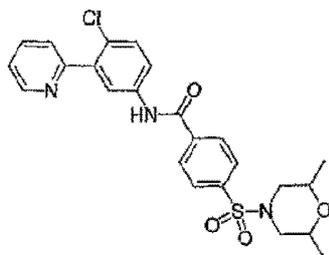
Пример 205. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-илсульфонил)бензамид



10

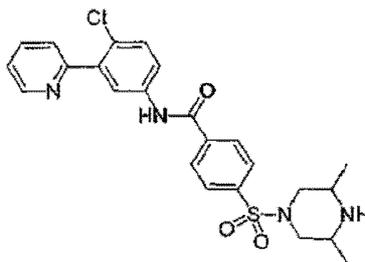
1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 506 мкл пиперидин-4-ола по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 114 мг 4-(4-гидроксипиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-илсульфонил)бензамида. MS (Q1) 472.3 (M)⁺.

Пример 206. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2,6-диметилморфолиносульфонил)бензамид



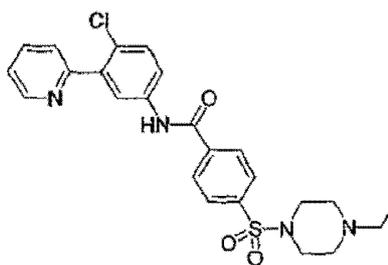
1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 616 мкл 2,6-диметилморфолина по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 120 мг 4-(2,6-диметилморфолиносульфонил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2,6-диметилморфолиносульфонил)бензамида. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

Пример 207. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3,5-диметилпиперазин-1-илсульфо-нил)бензамид



10 1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступил в реакцию с 570 мг 2,6-диметилпиперазина по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 119 мг 4-(3,5- диметилпиперазин-1-илсульфонил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3,5-
15 диметилпиперазин-1- илсульфонил)бензамида. MS (Q1) 485.4 (M)⁺.

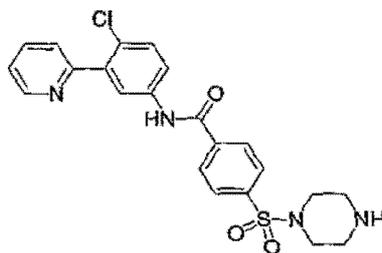
Пример 208. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)бензамид



20 1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 570 мг 1-этилпиперазина по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(4-этилпиперазин- 1-илсульфонил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)бензамида. MS (Q1) 485

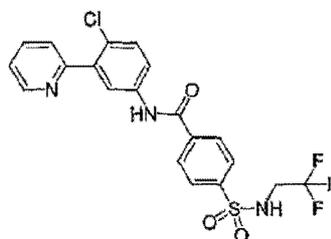
(M)⁺.

Пример 209. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперазин-1-илсульфонил)бензамид



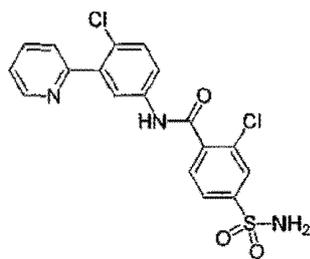
5 1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 931 мг трет-бутил пиперазин-1- карбоксилата по методу Н. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 150 мг 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-илсульфонил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" подвергли базовым процедурам очистки, обработали TFA, чтобы
10 удалить защитную Вос группу и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперазин- 1-илсульфонил)бензамида. MS (Q1) 457.1 (M)⁺.

Пример 210. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2,2,2-трифтороэтил)сульфамоил)бензамид



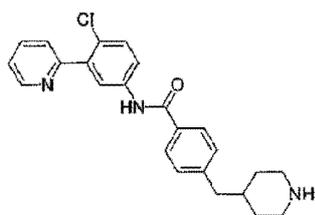
15 1 г 4-(хлоросульфонил)бензойной кислоты вступили в реакцию с 500 мкл 2,2,2-трифтороэтанамин по методу Н. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 92 мг 4-(N-(2,2,2-трифтороэтил)сульфамоил)бензойной кислоты по методу G, продукт очистили
20 HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2,2,2-трифтороэтил)сульфамоил)бензамида. MS (Q1) 470 (M)⁺.

Пример 211. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-сульфамоилбензамид



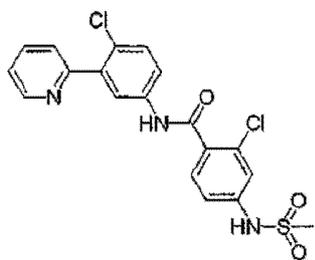
- К раствору 2 г метил 4-амино-2-хлорбензоата в 5 мл HCl и 15 мл AcOH при 0°C по каплям добавили раствор 818 мг нитрита натрия в 13 мл воды. Сосуд со смесью сняли с ледяной бани и 15 мин перемешивали при комнатной температуре.
- 5 Одновременно к насыщенному раствору газообразного диоксида серы в 10 мл AcOH при 0°C добавили раствор 460 мг дигидрата хлорида меди(II) в 1 мл воды. Охлажденный раствор, содержащий хлорид меди(II) и газообразный диоксид серы, медленно добавили к заново охлажденному первоначальному раствору, содержащему нитрит натрия. Реакционную смесь нагрели до комнатной
- 10 температуры и перемешивали до прекращения выделения газа. После этого смесь профильтровали через целит и вылили в стакан с ледяной водой при перемешивании. Перемешивание продолжали, пока не растворился желто-оранжевый осадок. Раствор в ледяной воде профильтровали через воронку Бюхнера, чтобы отделить выпавший в осадок метил 2-хлоро-4-
- 15 (хлоросульфонил)бензоат, и 24 ч сушили под вакуумом. К 2 мл 2 М раствора аммиака в MeOH и 970 мкл DIPEA в 5 мл MeOH добавили 1 г метил 2-хлоро-4-(хлоросульфонил)бензоата. По завершении реакции смесь сконцентрировали, дважды проэкстрагировали бикарбонатом натрия, высушили над сульфатом магния, профильтровали и сконцентрировали, получив метил 2-хлоро-4-
- 20 сульфоамилбензоат. 777 мг метил 2-хлоро-4-сульфоамилбензоата гидролизовали по методу М с получением 2-хлоро-4-сульфоамилбензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3- (пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 91 мг неочищенной 2-хлоро-4- сульфоамилбензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-
- 25 хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-сульфоамилбензамида. MS (Q1) 422 (M)⁺.

Пример 212. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперидин-4-илметил)бензамид



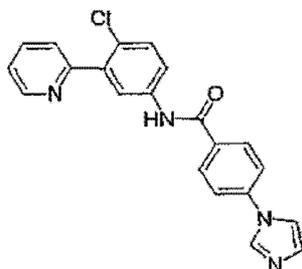
75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 125 мг 4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" обработали 4 N HCl в диоксане, упарили и очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиперидин-4-илметил)бензамида. MS (Q1) 406.1 (M)⁺.

Пример 213. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамид



4.2 г метил 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензоата гидролизовали по методу M. 1 г 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступил в реакцию присоединения с 1.35 г 2-хлоро-4-(метилсульфонамидо)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидо)бензамида. MS (Q1) 436.1 (M)⁺.

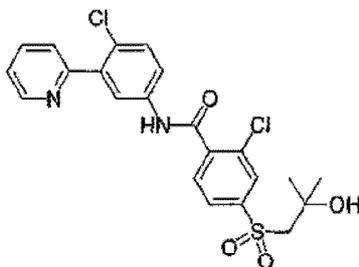
Пример 214. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамид



75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию

присоединения с 78 мг 4-(1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты по методу G. "Сырой продукт" очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамид. MS (Q1) 375.3 (M)⁺.

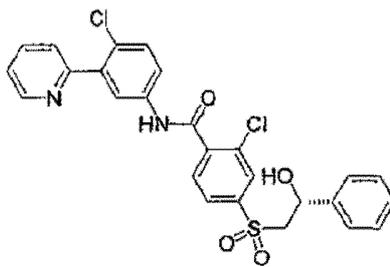
Пример 215. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил-сульфонил)бензамид



8 г метил 4-амино-2-хлоробензоат растворили в 16 мл MeOH, 8 мл H₂O и 8 мл концентрированной соляной кислоты и охладили раствор до 0°C. В течение 30 мин к этой смеси по каплям добавляли раствор 3.9 г нитрита натрия в 15 мл H₂O. Затем еще 1 ч смесь перемешивали при 0°C. Охлажденную диазонирующую смесь добавили к раствору 13.8 г этил ксантата калия в 10 мл H₂O при 50-60°C. 2 ч смесь выдерживали при температуре 65°C, момент завершения реакции определяли по TLC. После этого смесь охладили до 25°C и проэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором, высушили (MgSO₄) и сконцентрировали. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексан), получив метил 2-хлоро-4-(этоксикарбонотиоилтио)бензоат. К раствору 5.9 г метил 2-хлоро-4-(этоксикарбонотиоилтио)бензоата в 40 мл EtOH добавили раствор 2.6 г гидроксида натрия в 20 мл H₂O. В течение 1 ч смесь выдерживали при температуре 70°C. По завершении реакции смесь охладили до 25°C и подкислили до pH 3, добавляя 10 N HCl. Твердый осадок профильтровали и промыли H₂O с получением 2-хлоро-4-меркаптобензойной кислоты. 3.8 г 2-хлоро-4-меркаптобензойной кислоты кипятили в 40 мл 5% раствора серной кислоты в метаноле в атмосфере азота в течение 3 ч. Сконцентрировав реакционную смесь, в нее добавили 10 мл H₂O, полученную смесь сделали щелочной добавлением гидрокарбоната натрия и проэкстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили, получив метил 2-хлоро-4-меркаптобензоат. 80 мг изобутилен оксида вступили в реакцию с метил 2-хлоро-4-

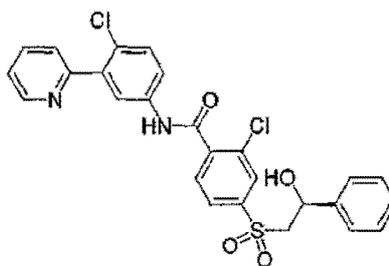
меркаптобензоатом по методу S с получением метил 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилтио)бензоата. 190 мг метил 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилтио)бензоата гидролизовали по методу M с получением 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилтио)бензойной кислоты. 160 мг 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-метилпропилсульфонил)бензойной кислоты по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 479.1 (M)⁺.

Пример 216. (R)-2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензамид



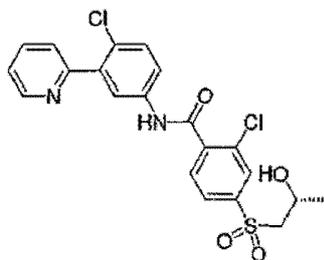
15 150 мг (R)-стирен оксида вступили в реакцию с метил 2-хлоро-4-меркаптобензоатом по методу S с получением (R)-метил 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензоата. 190 мг (R)-метил-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензоата гидролизовали по методу M с получением (R)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензойной кислоты. 170 мг (R)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением (R)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (R)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 527.2 (M)⁺.

Пример 217. (S)-2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензамид



119 мг (S)-стирен оксида вступили в реакцию с метил 2-хлоро-4-меркаптобензоатом по методу S с получением (S)-метил 2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензоата. 230 мг (S)-метил-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензоата гидролизовали по методу M с получением (S)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензойной кислоты. 180 мг (S)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением (S)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (S)-2-хлоро-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-фенилэтилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 527.0 (M)⁺.

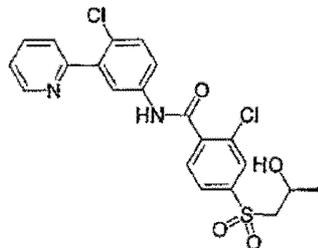
Пример 218. (R)-2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфо-нил)бензамид



140 мг (R)-пропилен оксида вступили в реакцию с метил 2-хлоро-4-меркаптобензоатом по методу S с получением (R)-метил 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензоата. 435 мг (R)-метил-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензоата гидролизовали по методу M с получением (R)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты. 403 мг (R)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением (R)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 298 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (R)-2-

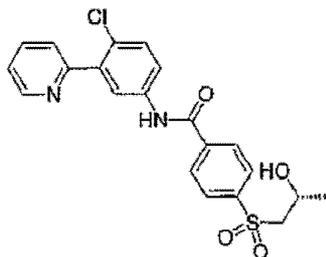
хлоро-4-(2- гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 465.1 (M)⁺.

5 Пример 219. (S)-2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфо-нил)бензамид



86 мг (S)-пропилен оксида вступили в реакцию с метил 2-хлоро-4-меркаптобензоатом по методу S с получением (S)-метил 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензоата. 275 мг (S)-метил-2-хлоро-4-(2- гидроксипропилтио)бензоата гидролизовали по методу M с получением (S)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты. 220 мг (S)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением (S)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 70 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (S)-2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 465.0 (M)⁺

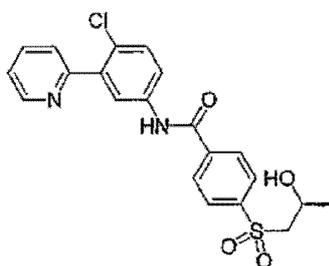
Пример 220. (R)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамид



100 мг (R)-пропилен оксида вступили в реакцию с метил 4-меркаптобензоатом по методу S с получением (R)-метил 4-(2-гидроксипропилтио)бензоата. 169 мг (R)-метил 4-(2-гидроксипропилтио)бензоата

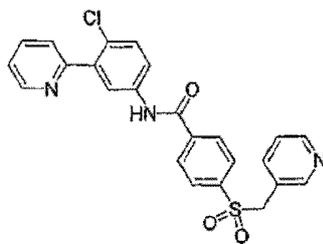
прореагировали по методу R с получением (R)-метил 4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензоата. 179 мг (R)-метил 4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензоата гидролизовали по методу M с получением (R)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 45 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (R)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 431.2 (M)⁺.

Пример 221. (S)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамид



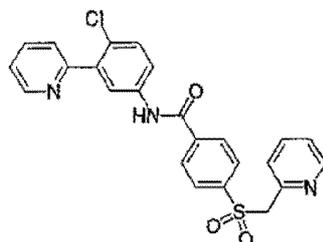
150 мг (S)-пропилен оксида вступили в реакцию с метил 4-меркаптобензоатом по методу S с получением (S)-метил 4-(2-гидроксипропилтио)бензоата. 650 мг (S)-метил 4-(2-гидроксипропилтио)бензоат прореагировали по методу R с получением (S)-метил 4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензоата. 350 мг (S)-метил 4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензоата гидролизовали по методу M с получением (S)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 45 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с (S)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

Пример 222. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензамид



1 г 3-(бромометил)пиридин гидробромида вступил в реакцию с метил 4-меркаптобензоатом по методу Q с получением метил 4-(пиридин-3-илметилтио)бензоата. 980 мг метил 4-(пиридин-3-илметилтио)бензоата прореагировали по методу R с получением метил 4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензоата. 760 мг метил 4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензоата гидролизовали по методу M с получением 4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиридин-3-илметилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

Пример 223. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензамид



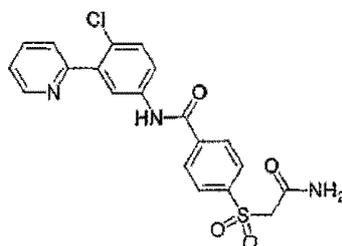
15

1 г 2-(бромометил)пиридин гидробромида вступили в реакцию с метил 4-меркаптобензоатом по методу Q с получением метил 4-(пиридин-2-илметилтио)бензоата. 500 мг метил 4-(пиридин-2-илметилтио)бензоата прореагировали по методу R с получением метил 4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензоата. 470 мг метил 4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензоат гидролизовали по методу M с получением 4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензойной кислоты. 70 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пиридин-2-илметилсульфонил)бензамида.

25

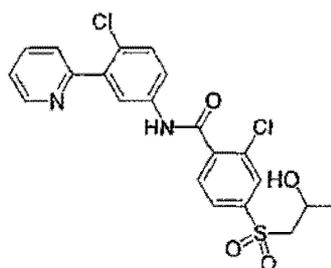
MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

Пример 224. 4-(2-Амино-2-оксоэтилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



5 2.5 г 2-бromoацетамида вступили в реакцию с метил 4-меркаптобензоатом по методу Q с получением метил 4-(2-амино-2-оксоэтилтио)бензоата. 2.6 г метил 4-(2-амино-2-оксоэтилтио)бензоата прореагировали по методу R с получением метил 4-(2-амино-2-оксоэтилсульфонил)бензоата. 1 г метил 4-(2-амино-2-оксоэтилсульфонил)бензоат гидролизовали по методу M с получением 4-(2-амино-2-оксоэтилсульфонил)бензойной кислоты. 150 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-амино-2-оксоэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(2-амино-2-оксоэтилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 430.2 (M)⁺.

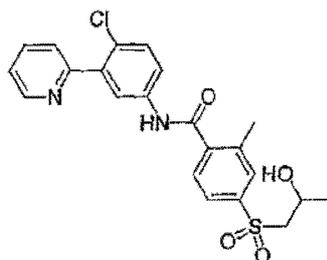
15 Пример 225. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамид



20 2 г 2-хлоро-4-фторбензонитрила вступили в реакцию с 1-меркапто-2-пропанолом по методу Q с получением 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензонитрила. 2.5 г 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензонитрила прореагировали по методу T с получением 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты. 2.1 г 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением

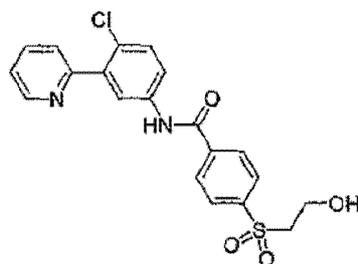
2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 70 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 465.2 (M)⁺.

Пример 226. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)-2-метилбенза-мид



2 г 4-бromo-2-метилбензонитрила вступили в реакцию с 1-меркапто-2-пропанолом по методу Q с получением 4-(2-гидроксипропилтио)-2-метилбензонитрила. 950 мг 4-(2-гидроксипропилтио)-2-метилбензонитрила прореагировали по методу T с получением 4-(2-гидроксипропилтио)-2-метилбензойной кислоты. 1.0 г 4-(2-гидроксипропилтио)-2-метилбензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 4-(2-гидроксипропилсульфонил)-2-метилбензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-гидроксипропилсульфонил)-2-метилбензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропилсульфонил)-2-метилбензамида. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

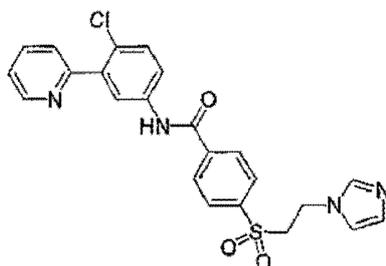
Пример 227. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензамид



5 г 4-фторбензонитрила использовали в реакции Q совместно с 2-

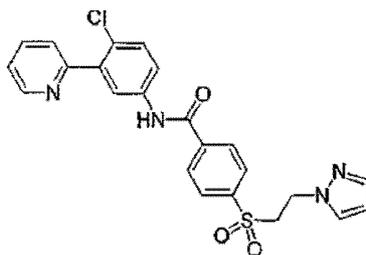
меркаптоэтанолом, получив в результате 4-(2-гидроксиэтилтио)бензонитрил. 900 мг 4-(2-гидроксиэтилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(2-гидроксиэтилтио)бензойной кислоты. 1.0 г 4-(2-гидроксиэтилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензойной кислоты. 80 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 417.0 (M)⁺.

10 Пример 228. 4-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



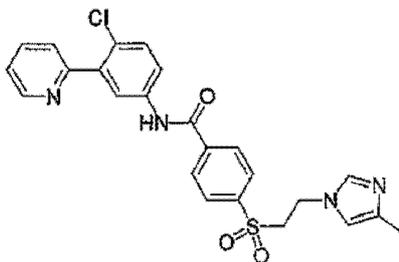
4 г 4-(2-гидроксиэтилтио)бензонитрила прореагировали по методу R с получением 4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензонитрила. 3.0 г трифенилфосфина добавили к раствору 2 г 4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензонитрила и 4.7 г тетрабромида углерода в дихлорметане при 0°C. Смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали 1 ч. После этого ее разбавили дихлорометаном, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетат/гексан) с получением 4-(2-бромэтилсульфонил)бензонитрила. 250 мг 4-(2-бромэтилсульфонил)бензонитрила использовали в реакции P совместно с имидазолом с получением 4-(2-(1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензонитрила. 300 мг 4-(2-(1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(2-(1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-(1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(2-(1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 467.1 (M)⁺.

Пример 229. 4-(2-(1H-Пиразол-1-ил)этилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



250 мг 4-(2-бромэтилсульфонил)бензонитрила использовали в реакции Р
5 совместно с пиразолом с получением 4-(2-(1H-пиразол-1-
ил)этилсульфонил)бензонитрила. 300 мг 4-(2-(1H-пиразол-1-
ил)этилсульфонил)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(2-
(1H-пиразол-1- ил)этилсульфонил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-
2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-(1H-пиразол-1-
10 ил)этилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в
обращенной фазе с получением 4-(2-(1H-пиразол-1-ил)этилсульфонил)-N-(4-
хлоро-3-(пиридин- 2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 467.0 (M)⁺.

Пример 230. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-(4-метил-1H-
имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензамид



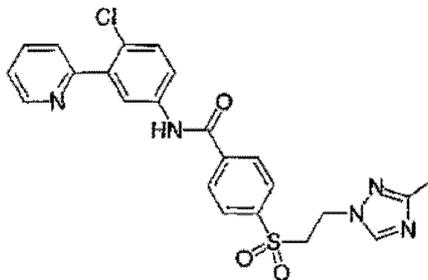
15

270 мг 4-(2-бромэтилсульфонил)бензонитрила использовали в реакции Р
совместно с 4- метилимидазолом с получением 4-(2-(4-метил-1H-имидазол-1-
ил)этилсульфонил)бензонитрила. 320 мг 4- (2-(4-метил-1H-имидазол-1-
ил)этилсульфонил)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(2-
20 (4-метил-1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной кислоты.

70 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию
присоединения с 4-(2-(4-метил-1H- имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной
кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением

N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)этилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 481.0 (M)⁺.

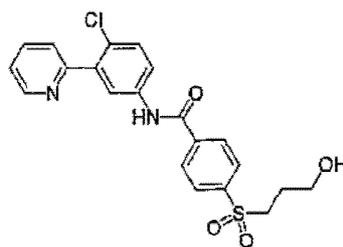
Пример 231. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилсульфонил)бензамид



5

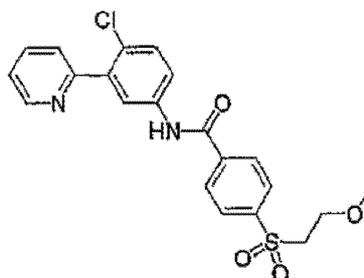
К раствору 10 г тиосемикарбазида в 100 мл пиридина при перемешивании медленно добавили 7.8 мл ацетилхлорида при 0°C. Температура поддерживалась в интервале 0-4°C на протяжении всего процесса добавления. После этого смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Упаривание позволило получить 1-ацетилтиосемикарбазид. Неочищенный 1-ацетилтиосемикарбазид растворили в 70 мл MeOH и 12 г метоксида натрия и кипятили 10 ч. Растворитель упарили, осадок растворили в H₂O и закислили до pH 2 добавлением 1 N HCl. Образовавшийся твердый осадок профильтровали и промыли H₂O с получением 3-метил-1,2,4-триазол-5-тиола. 1 г 3-метил-1,2,4-триазол-5-тиола добавили к раствору 61 мг нитрита натрия в 3 мл азотной кислоты и 6 мл H₂O при 0°C. Смесь 1 ч перемешивали при этой температуре, после чего защелочили насыщенным раствором карбоната натрия и сконцентрировали. Осадок растворили в MeOH и профильтровали. Фильтрат упарили с получением 3-метил-1,2,4-триазола. 230 мг 4-(2-бромэтилсульфонил)бензонитрила использовали в реакции Р с 3-метил-1,2,4-триазолом с получением 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилсульфонил)бензонитрила. 310 мг 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазоле-1-ил)этилсульфонил)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 482.1 (M)⁺.

Пример 232. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-
5 гидроксипропилсульфонил)бензамид



5 г 4-фторобензонитрила использовали в реакции Q совместно с 3-меркапто-
5 1-пропанолом, получив 4-(3-гидроксипропилтио)бензонитрил. 1.8 г 4-(3-
гидроксипропилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-
(3-гидроксипропилтио)бензойной кислоты. 1.2 г 4-(3-
гидроксипропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с
получением 4-(3- гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 50 мг 4-хлоро-
10 3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(3-
гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили
HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-
гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

Пример 233. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-
15 метоксиэтилсульфонил)бензамид

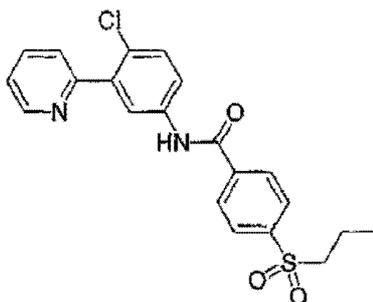


Смесь 500 мг метил 4-меркаптобензоата, 1.6 г карбоната калия, 1.2 г 2-
бромозтилметилэфира и 329 мг тетрабутиламмоний иодида в 10 мл ацетона
кипятили 16 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O и
20 сконцентрировали. Очистили хроматографией на силикагеле (0-50%
этилацетат/гексан) с получением 4-(2-метоксиэтилтио)бензоата. 240 мг 4-(2-
метоксиэтилтио)бензоата прореагировали по методу R с получением 4-(2-
метоксиэтилсульфонил)бензоата. 120 мг 4-(2- метоксиэтилсульфонил)бензоата
гидролизovali по методу M с получением 4-(2- метоксиэтилсульфонил)бензойной

кислоты. 50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-метоксиэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-метоксиэтилсульфонил)бензамида. MS

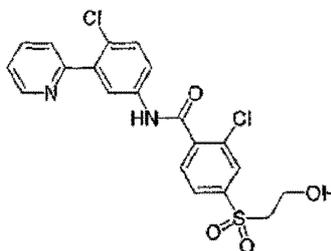
5 (Q1) 431.0 (M)⁺.

Пример 234. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пропилсульфонил)бензамид



1 г 4-фторобензонитрил использовался в реакции Q совместно с 1-
10 пропантиолом с получением 4-(пропилтио)бензонитрила. 860 мг 4-(пропилтио)бензонитрила прореагировали по методу T с получением 4-(пропилтио)бензойной кислоты. 700 мг 4-(пропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 4-(пропилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию
15 присоединения с 4-(пропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(пропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

Пример 235. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензамид

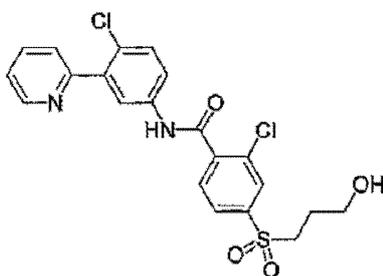


20

4 г 2-хлоро-4-фторобензонитрила использовали в реакции Q совместно с 2-меркаптоэтанолом, получив 2-хлоро-4-(2-гидроксиэтилтио)бензонитрил. 1 г 2-

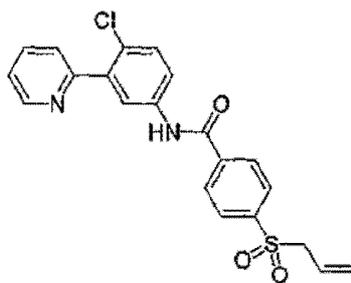
хлоро-4-(2-гидроксиэтилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 2-хлоро-4-(2-гидроксиэтилтио)бензойной кислоты. 1 г 2-хлоро-4-(2-гидроксиэтилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-хлоро-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензойной кислоты. 50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксиэтилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 451.0 (M)⁺.

Пример 236. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-гидроксипропилсульфонил)бензамид



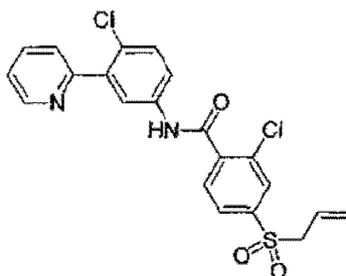
4 г 2-хлоро-4-фторбензонитрила использовали в реакции Q совместно с 3-меркапто-1-пропанолом, получив 2-хлоро-4-(3-гидроксипропилтио)бензонитрил. 1 г 2-хлоро-4-(3-гидроксипропилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 2-хлоро-4-(3-гидроксипропилтио)бензойной кислоты. 1.2 г 2-хлоро-4-(3-гидроксипропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(2-гидроксипропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-гидроксипропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 465.0 (M)⁺.

Пример 237. 4-(Аллилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



7.3 г 4-(3-гидроксипропилтио)бензонитрила прореагировали по методу R с получением 4-(3-гидроксипропилсульфонил)бензонитрила. К раствору 2 г 4-(3-гидроксипропилсульфонил)бензонитрила и 2.8 г трифенилфосфина в 10 мл дихлорометана добавили 1.9 г NBS при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем смесь разбавили дихлорометаном, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (10-70% этилацетат/гексан) с получением 4-(3-бромпропилсульфонил)бензонитрила. 300 мг 4-(3-бромпропилсульфонил)бензонитрила прореагировали по методу T с получением 4-(аллилсульфонил)бензойной кислоты. 40 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(аллилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(аллилсульфонил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 413.2 (M)⁺.

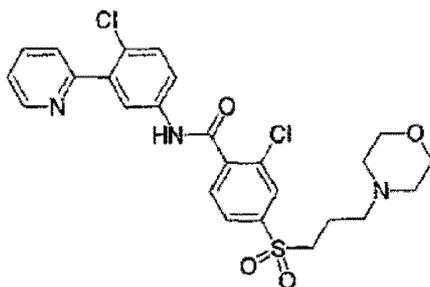
15 Пример 238. 4-(Аллилсульфонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



115 мг NBS добавили к раствору 200 мг 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-гидроксипропилсульфонил)бензамида и 169 мг трифенилфосфина в 3 мл дихлорометана при 0°C. Реакционную смесь в течение 1 ч перемешивали при температуре 0-5°C. Затем смесь разбавили дихлорометаном, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили на препаративной плате TLC (60% этилацетат/гексан) с получением 4-(3-бромпропилсульфонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-

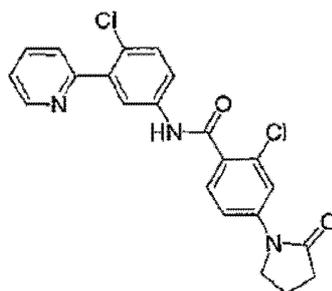
(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. 60 мг 4-(3-бромопропилсульфонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида и 111 мг карбоната цезия в 0.5 мл DMF в течение 20 мин выдерживали при температуре 100°C в закупоренном микроволновом реакторе. Реакционную смесь упарили и продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 4-(аллилсульфонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 448.0 (M)⁺.

Пример 239. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-морфолинопропилсульфонил)бензамид



10 120 мг 4-(3-бромопропилсульфонил)-2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида использовали в реакции Р совместно с морфолином, получив 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(3-морфолинопропилсульфонил)бензамид. MS (Q1) 534.0 (M)⁺.

15 Пример 240. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамид

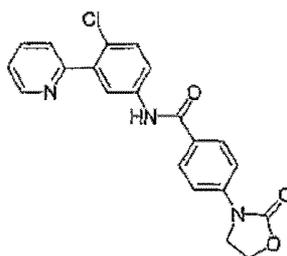


Смесь 500 мг 2-хлоро-4-фторобензонитрила, 821 мг 2-пирролидинона и 3 г карбоната цезия в 5 мл

20 DMF 15 мин нагревали при температуре 100°C в закрытом микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (20-80%

этилацетат/гексан), получив 2-хлоро-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензонитрил. 890 мг 2-хлоро-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 2-хлоро-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислоты. 80 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамида. MS (Q1) 426.2 (M)⁺.

Пример 241. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензамид

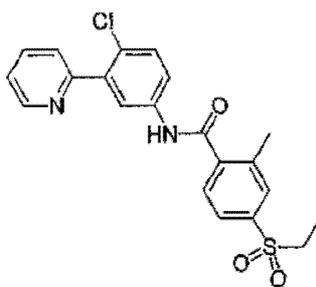


10

Смесь 1 г метил 4-иодобензоата, 399 мг 2-оксазолидинона, 1.1 г карбоната калия, 34 мг N,N'-диметилэтилендиамина и 73 мг иодида меди в 10 мл толуола 2 ч нагревали при температуре 150° в закупоренном микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (20-70% этилацетат/гексан) с получением метил 4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензоата. 530 мг метил 4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензоата гидролизовали по методу М с получением 4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензойной кислоты. 70 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензамида. MS (Q1) 394.2 (M)⁺.

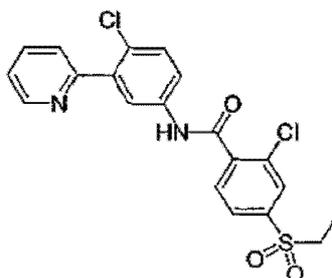
20

Пример 242. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонил)-2-метилбензамид



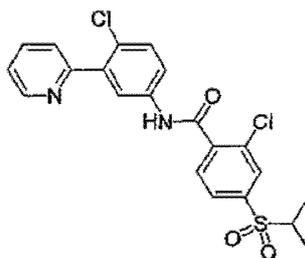
4 г 4-бromo-2-метилбензонитрила использовали в реакции Q совместно с этантиолом, получив 4- (этилтио)-2-метилбензонитрил. 2 г 4-(этилтио)-2-метилбензонитрила прореагировали по методу R с получением 4-(этилсульфонил)-2-метилбензонитрила. 2.5 г 4-(этилсульфонил)-2-метилбензонитрила прореагировали по методу T с получением 4-(этилсульфонил)-2-метилбензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3- (пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(этилсульфонил)-2-метилбензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонил)-2-метилбензамида. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

Пример 243. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонил)бензамид



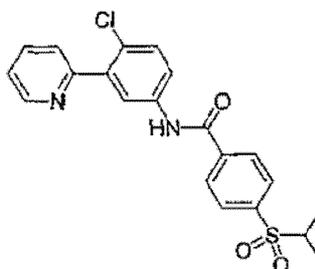
4 г 2-хлоро-4-фторобензонитрила использовали в реакции Q совместно с этантиолом, получив 2- хлоро-4-(этилтио)бензонитрила. 2 г 2-хлоро-4-(этилтио)бензонитрила прореагировали по методу T с получением 2-хлоро-4-(этилтио)бензойной кислоты. 1.5 г 2-хлоро-4-(этилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-хлоро-4-(этилсульфонил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3- (пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(этилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(этилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 435.1 (M)⁺.

Пример 244. 2-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонил)бензамид



2 г 2-хлоро-4-фторобензонитрила использовали в реакции Q совместно с 2-пропантиолом с получением 2-хлоро-4-(изопропилтио)бензонитрила. 1.6 г 2-хлоро-4-(изопропилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 2-хлоро-4-(изопропилтио)бензойной кислоты. 1 г 2-хлоро-4-(изопропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-хлоро-4-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(изопропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

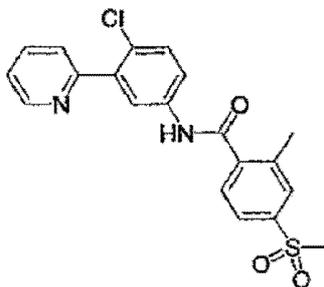
Пример 245. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(изопропилсульфонил)бензамид



2 г 4-фторобензонитрила использовали в реакции Q совместно с 2-пропантиолом с получением 4-(изопропилтио)бензонитрила. 900 мг 4-(изопропилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 4-(изопропилтио)бензойной кислоты. 730 мг 4-(изопропилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 4-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты. 75 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(изопропилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-

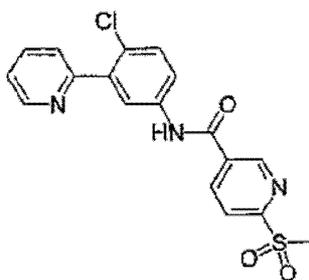
2-ил)фенил)- 4-(изопропилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 415.0 (M).

Пример 246. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-(метилсульфонил)бензамида



5 Раствор 500 мг 4-бromo-2-метилбензонитрила и 268 мг тиометоксида натрия в 3 мл DMF перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили, получив 2-метил-4-(метилтио)бензонитрил. 400 мг 2-метил-4-(метилтио)бензонитрила прореагировали по методу Т с получением 2-метил-4-(метилтио)бензойной кислоты. 430 мг 2-метил-4-(метилтио)бензойной кислоты прореагировали по методу R с получением 2-метил-4-(метилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-метил-4-(метилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

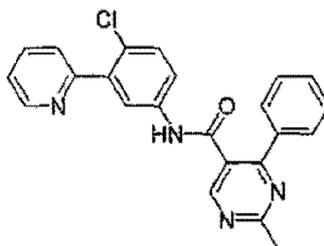
Пример 247. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонил)никотинамид



20 1 г метил 6-хлороникотината прореагировали по методу O с получением метил 6-(метилсульфонил)никотината. 1 г метил 6-(метилсульфонил)никотината гидролизовали по методу M с получением 6-(метилсульфонил)никотиновой кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию

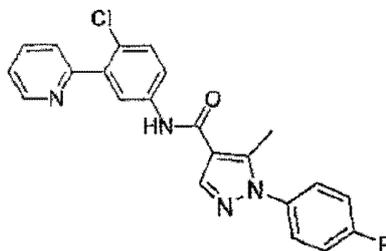
присоединения с 6-(метилсульфонил)никотиновой кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(метилсульфонил)никотинамида. MS (Q1) 388.1 (M)⁺.

Пример 248. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-фенилпиримидин-5-карбоксамид



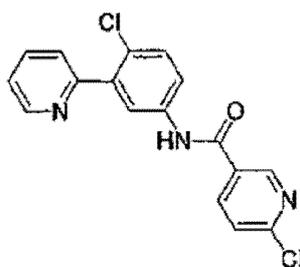
50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-метил-2-фенил-5-пиримидин карбоновой кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-4-фенилпиримидин-5-карбоксамид. MS (Q1) 401.1 (M)⁺.

Пример 249. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-1-(4-фторофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид



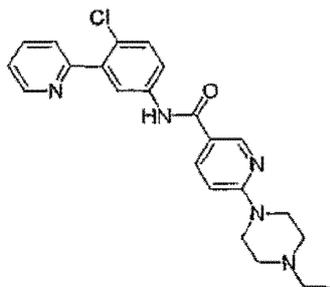
15 50 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 1-(4-фторофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-1-(4-фторофенил)-5-метил-1H-пиразоле-4-карбоксамид. MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

20 Пример 250. 6-Хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамид



Смесь 450 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина, 427 мг 6-хлороникотинил хлорида и 1.9 г PS-DIEA в 10 мл дихлорометана 3 ч перемешивали на шейкере. Реакционную смесь профильтровали и промыли дихлорометаном. Фильтрат сконцентрировали с получением 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида. MS (Q1) 344.2 (M)⁺.

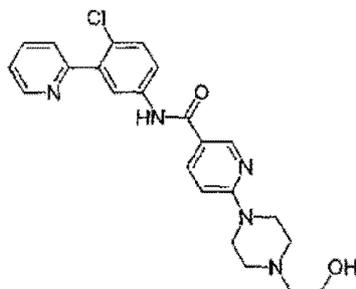
Пример 251. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)никотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 93 мкл 1-этилпиперазина в 0.5 мл BuOH. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.0 (M)⁺.

15

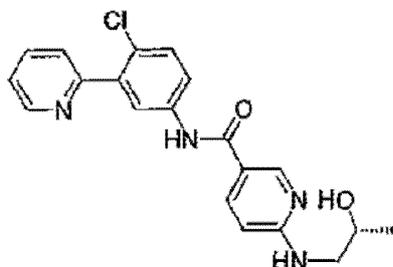
Пример 252. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)никотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-

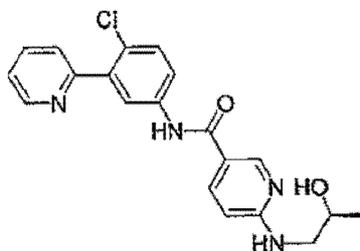
хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 90 мкл 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 438.0 (M)⁺.

5 Пример 253. (R)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)никотинамид



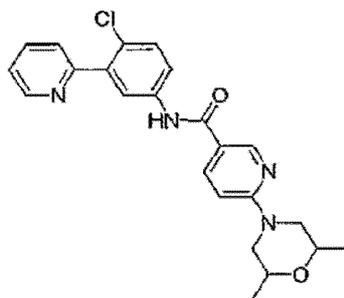
Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 57 мкл R-1-амино-2-пропанола в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)никотинамида. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

Пример 254. (S)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)никотинамид



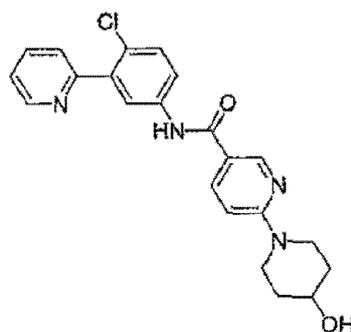
15 Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 57 мкл S-1-амино-2-пропанола в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)никотинамида. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

Пример 255. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2,6-диметилморфолино)никотинамид



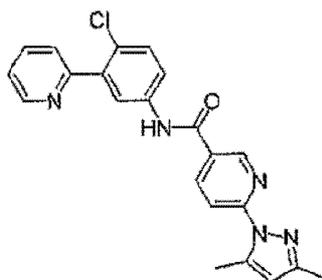
Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 90 мкл 2,6-диметилморфолина в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2,6-диметилморфолино)никотинамида. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

Пример 256. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)никотинамид



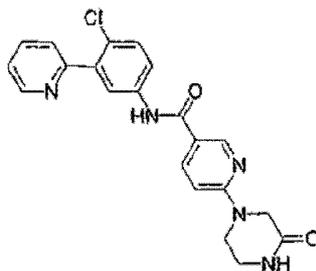
Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 74 мг 4-гидроксипиперидина в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

Пример 257. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)никотинамид



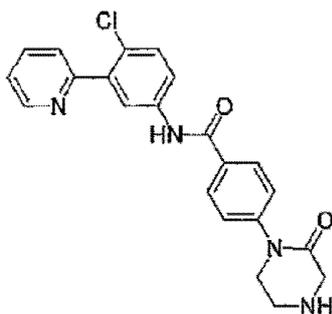
21 мг гидрида натрия добавили к раствору 84 мг 3,5-диметилпиразола в 2 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали 10 мин, после чего добавили 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида. 16 ч смесь выдерживали при температуре 140°C. Реакцию остановили добавлением MeOH и упарили реакционную смесь. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 404.3 (M)⁺.

Пример 258. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-оксопиперидин-1-ил)никотинамид



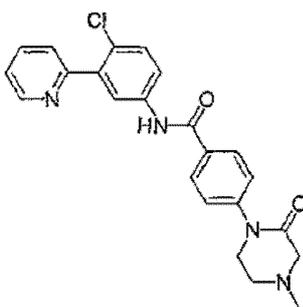
Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)никотинамида и 29 мг пиперазин-2-она в 0.5 мл BuOH. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(3-оксопиперидин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

Пример 259. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксопиперазин-1-ил)бензамид



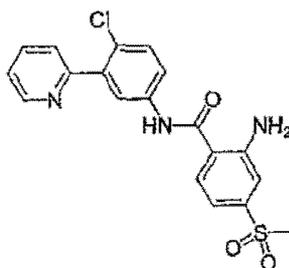
Смесь 1 г метил 4-иодобензоата, 920 мг 4-Вос-пиперазинона, 1.1 г карбоната калия, 32 мг N,N'- диметилэтилендиамина и 70 мг иодида меди в 10 мл толуола 3 ч выдерживали в микроволновой печи в закрытом реакторе при температуре 150°C. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O, 5
высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (20-80% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата. 500 мг трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата гидролизовали по методу М с получением 4-(4-
10 (трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)бензойной кислотой по методу G. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли 0.1 N гидроксидом натрия и соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили с получением трет-бутил 4-
15 (4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата. 300 мг неочищенного трет-бутил 4-(4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата в течение 1 ч обработали TFA (2 мл), содержащим следовые количества H₂O. Реакционную смесь упарили и "сырой продукт" очистили хроматографией HPLC в обращенной
20 фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксопиперазин-1-ил)бензамида. MS (Q1) 407.3 (M)⁺.

Пример 260. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)бензамид



120 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(2-оксопиперазин-1-ил)бензамида растворили в 2 мл DMF и смешали с 53 мг параформальдегида, 187 мг триацетоксиборгидрида натрия и 0.2 мл AcOH. После 16-часового перемешивания реакционную смесь упарили и "сырой продукт" очистили 5 хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(4-метил-2- оксопиперазин-1-ил)бензамида. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

Пример 261. 2-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид

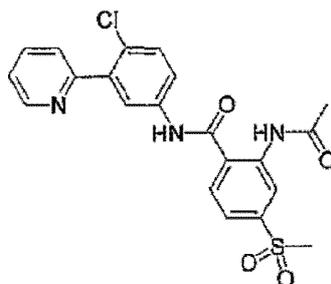


10

2.2 г метил 4-(метилсульфонил)-2-нитробензоата прореагировали по методу С с получением метил 2-амино-4-(метилсульфонил)бензоата. 500 мг метил 2-амино-4-(метилсульфонил)бензоата гидролизovali по методу М с получением 2-амино-4-(метилсульфонил)бензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин- 2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-амино-4-(метилсульфонил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в 15 обращенной фазе с получением 2-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2- ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 402.0 (M)⁺.

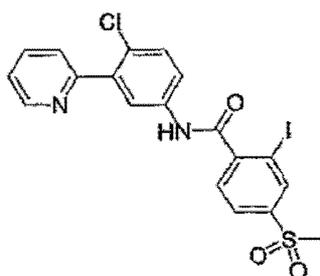
Пример 262. 2-Ацетамидо-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамид

20



20 мкл ацетилхлорида добавили к раствору 90 мг 2-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамида в 2 мл пиридина при 0°C. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и затем ее перемешивали 2 ч. Реакцию остановили MeOH и смесь упарили. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-ацетамидо-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

Пример 263. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-иодо-4-(метилсульфонил)бензамид



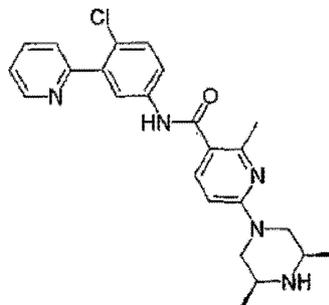
10

600 мг метил 2-амино-4-(метилсульфонил)бензоата добавили к раствору, содержащему 4 мл H₂O и 1 мл концентрированной серной кислоты. Раствор охладили до 0°C, и медленно добавили раствор 206 мг нитрита натрия в 1 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, после чего по каплям добавили раствор 782 мг иодида калия в 2 мл H₂O при 0°C. Смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее 5 ч. После этого смесь проэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным раствором Na₂S₂O₃, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (5-50% этилацетат/гексан) с получением метил 2-иодо-4-(метилсульфонил)бензоата. 160 мг метил 2-иодо-4-(метилсульфонил)бензоата гидролизовали по методу М с получением 2-иодо-4-(метилсульфонил)бензойной кислоты. 60 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-иодо-4-(метилсульфонил)бензойной кислотой по методу G.

20

Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-иодо-4-(метилсульфонил)бензамида. MS (Q1) 513.0 (M)⁺.

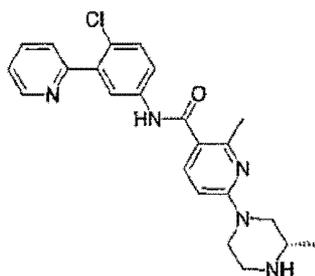
Пример 264. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилникотинамид



5

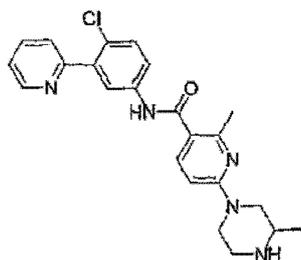
Стехиометрические количества (0.04 моль) метилпропюлата и этил 3-аминосуктоната 1 ч выдерживали при температуре 140°C. 1 г неочищенного (2E,4Z)-метил-4-(1-аминоэтилиден)-5-оксоокт-2-еноата в 4 мл DMF 40 мин нагревали при температуре 230°C в закупоренном микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили, получив этил 6-гидрокси-2-метилникотинат. Смесь 800 мг неочищенного этил 6-гидрокси-2-метилникотината в 4 мл оксихлорида фосфора 15 мин нагревали при температуре 150°C в закупоренном микроволновом реакторе. Реакционную смесь вылили в смесь льда с водой и проэкстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией в силикагеле (0- 20% этилацетат/гексан) с получением этил 6-хлоро-2-метилникотината. 400 мг этил 6-хлоро-2-метилникотината гидролизovali по методу М с получением 6-хлоро-2-метилникотиновой кислоты. 300 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-хлоро-2-метилникотиновой кислотой по методу G. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли 0.1 N гидроксидом натрия и соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили, получив 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамид. Далее синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 128 мг 2,6-диметилпиперазина в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 436.3 (M)⁺.

Пример 265. (S)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамид



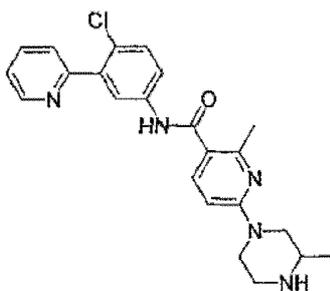
Синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 112 мг S-(-)-2-метилпиперазина в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.3 (M)⁺

Пример 266. (R)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамид



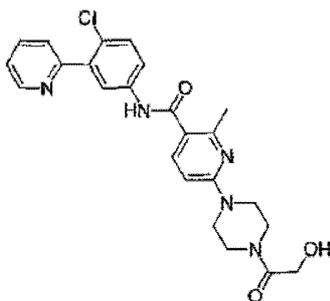
Синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 112 мг R-(+)-2-метилпиперазина в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

Пример 267. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамид



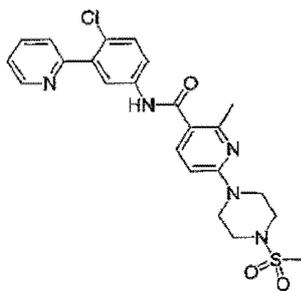
Синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 112 мг 2-метилпиперазина в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением 5 N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

Пример 268. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)-2-метилникотинамид



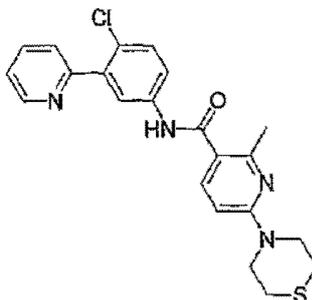
10 100 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(пиперазин-1-ил)никотинамида вступили в реакцию присоединения с гликолевой кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 466.3 (M)⁺.

15 Пример 269. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)никотинамид



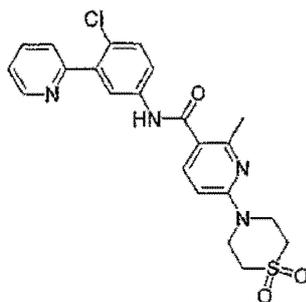
1.3 мл метансульфонилхлорида медленно добавили к раствору 2 г 1-Вос-пиперазина и 1.3 мл пиридина в 6 мл дихлорометана при 0°C. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре 2 ч, отслеживая ход реакции по TLC. По завершении процесса смесь
 5 разбавили дихлорометаном, промыли H₂O, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили хроматографией на силикагеле (20-100% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-4- (метилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилата. 930 мг трет-бутил-4-(метилсульфонил)пиперазин-1- карбоксилат смешали с 4 N HCl в диоксане, обработка продолжалась 2 ч. Затем реакционную смесь упарили с
 10 получением соляно-кислой соли 1-(метилсульфонил)пиперазина. Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида, 69 мг 1- (метилсульфонил)пиперазина и DIEPA (1 экв.) в 0.5 мл BuOH. Очистили продукт методом HPLC в обращенной фазе с получением
 15 N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

Пример 270. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-тиоморфолиноникотинамид



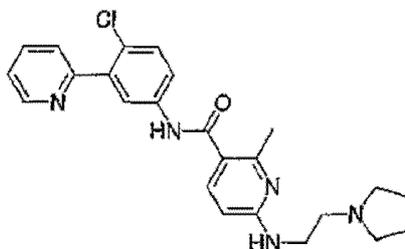
Синтез был выполнен по методу F с использованием 90 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2- ил)фенил)-2-метилникотинамида и 78 мкл тиоморфолина в 1 мл BuOH. Очистили продукт HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-тиоморфолиноникотинамида. MS (Q1) 425.3 (M)⁺.

Пример 271. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-сульфонилморфолиноникотинамид



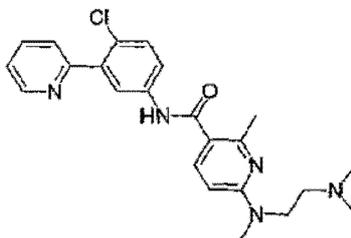
100 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-тиоморфолиноникотинамида прореагировали по методу R. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-сульфонилморфолиноникотинамида. MS (Q1) 457.3 (M)⁺.

Пример 272. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(2-(пирролидин-1-ил)этиламино)никотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 70 мкл 1-(2-аминоэтил)пирролидина в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(2-(пирролидин-1-ил)этиламино)никотинамида. MS (Q1) 436.0 (M)⁺.

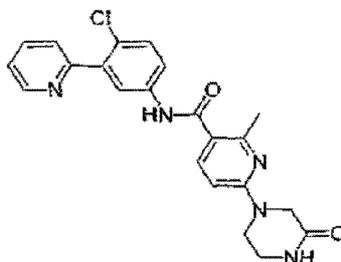
Пример 273. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метилникотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 60 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 66 мкл N,N,N'-

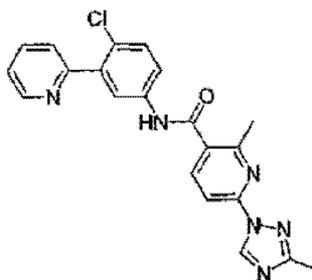
триметилэтилендиамина в 0.5 мл BuOH. Очистили методом HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

Пример 274. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)никотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 100 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 84 мг пиперазин-2-она в 1 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

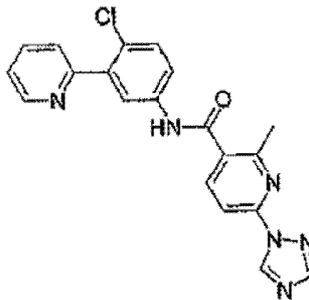
Пример 275. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинамид



Смесь 57 мг 3-метил-1,2,4-триазола и 16 мг гидроксида натрия в 2 мл DMF перемешивали 10 мин, после чего добавили 80 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. В течение 16 ч смесь выдерживали при температуре 140°C. Реакцию остановили добавлением MeOH и упарили смесь. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 405.3 (M)⁺.

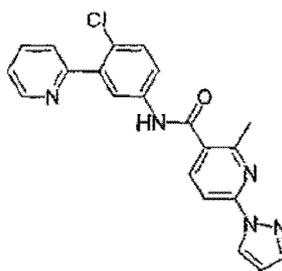
Пример 276. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(1H-1,2,4-

триазол-1-ил)никотинамид



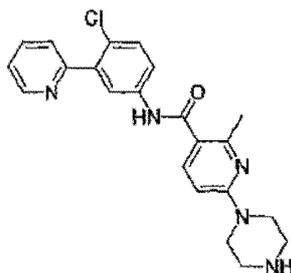
Смесь 41 мг 1,2,4-триазола и 14 мг гидроксида натрия в 2 мл DMF перемешивали в течение 10 мин, после чего добавили 70 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. В течение 6 ч смесь выдерживали при температуре 140°C. Реакцию остановили добавлением MeOH и упарили смесь. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 391.4 (M)⁺.

Пример 277. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)никотинамид



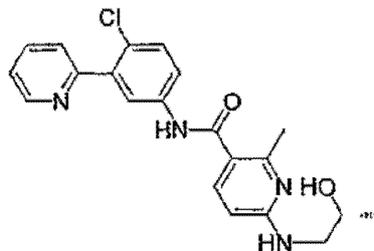
Смесь 52 мг пиразола и 18 мг натрия гидроксида в 2 мл DMF перемешивали в течение 10 мин, после чего добавили 90 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. В течение 5 ч смесь выдерживали при температуре 140°C. Реакцию остановили добавлением MeOH и упарили смесь. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 390.0 (M)⁺.

Пример 278. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид



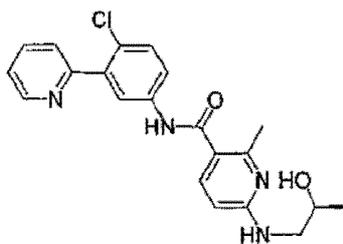
Синтез был выполнен по методу F с использованием 80 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамид и 209 мг 1-Вос-пиперазина в 5 1 мл BuOH. Реакционную смесь упарили, получив трет-бутил 4-(5-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1- карбоксилат. 150 мг трет-бутил 4-(5-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата смешали с TFA (1 мл), содержащим следовые количества H₂O, и обрабатывали так 2 ч. Реакционную 10 смесь разбавили этилацетатом, промыли 0.1 N гидроксидом натрия и соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метил-6-(пиперазин-1-ил)никотинамида. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

Пример 279. (R)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-15 гидроксипропиламино)-2-метилникотинамид



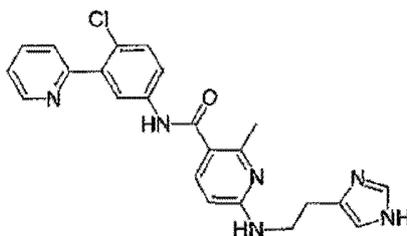
Синтез был выполнен по методу F с использованием 60 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 116 мкл R-(-)-1-амино-2-пропанола в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (R)-20 N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

Пример 280. (S)-N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)-2-метилникотинамид



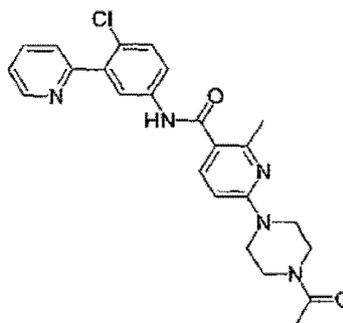
Синтез был выполнен по методу F с использованием 60 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 116 мкл S-(+)-1-амино-2-пропанола в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением (S)-
5 N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2-гидроксипропиламино)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

Пример 281. 6-(2-(1H-Имидазол-4-ил)этиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамид



10 Синтез был выполнен по методу F с использованием 60 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 93 мг гистамина в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением 6-(2-(1H-имидазол-4-ил)этиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 433.0 (M).

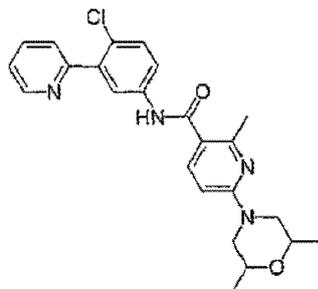
15 Пример 282. 6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамид



Синтез был выполнен по методу F с использованием 55 мг 6-хлоро-N-(4-

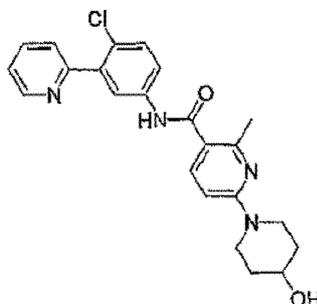
хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 99 мг 1-ацетилпиперазина в 0.5 мл BuOH. Очистили HPLC в обращенной фазе с получением 6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 450.4 (M)⁺.

5 Пример 283. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2,6-
диметилморфолино)-2-метилникотинамид



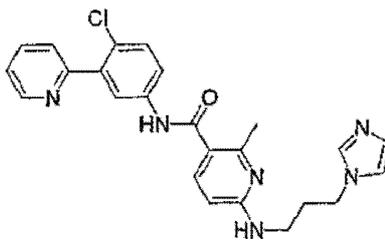
Синтез был выполнен по методу F с использованием 55 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 95 мг 2,6-
10 диметилморфолина в 0.5 мл BuOH. Очистили продукт методом HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(2,6-
диметилморфолино)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 436.2 (M)⁺.

Пример 284. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-
гидроксипиперидин-1-ил)-2-метилникотинамид



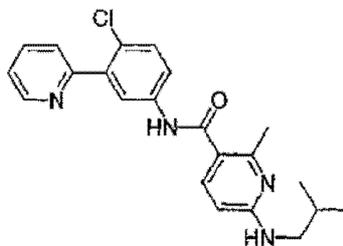
15 Синтез был выполнен по методу F с использованием 55 мг 6-хлоро-N-(4-
хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 78 мг 4-гидропиперидина
в 0.5 мл BuOH. Очистили продукт методом HPLC в обращенной фазе с получением
N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-
20 метилникотинамида. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

Пример 285. 6-(3-(1H-Имидазол-1-ил)пропиламино)-N-(4-хлоро-3-
(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамид



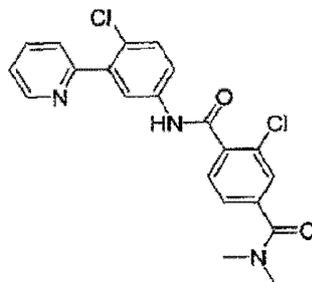
Синтез был выполнен по методу F с использованием 55 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 92 мкл 1-(3-аминопропил)имидазола в 0.5 мл BuOH. Очистили продукт методом HPLC в обращенной фазе с получением 6-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 446.1 (M)⁺.

Пример 286. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(изобутиламино)-2-метилникотинамид



10 Синтез был выполнен по методу F с использованием 50 мг 6-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-метилникотинамида и 70 мкл изобутиламина в 0.5 мл BuOH. Очистили продукт методом HPLC в обращенной фазе с получением N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(изобутиламино)-2-метилникотинамида. MS (Q1) 395.4 (M)⁺.

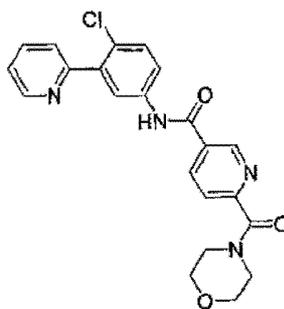
15 Пример 287. 2-Хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴-диметилтерeftаламид



290 мг гидроклорид диметиламина вступили в реакцию присоединения с 1

г 4-(третбутоксикарбонил)-3-хлоробензойной кислотой по методу G. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH и соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили, получив трет-бутил 2-хлоро-4-(диметилкарбамоил)бензоат. 1.1 г трет-бутил 2-хлоро-4-(диметилкарбамоил)бензоата смешали с TFA (4 мл), содержащим следовые количества H₂O, на 2 ч. Реакционную смесь упарили и затем добавили 0.1 N HCl. Выпавший осадок профильтровали и промыли H₂O с получением 2-хлоро-4-(диметилкарбамоил)бензойной кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 2-хлоро-4-(диметилкарбамоил)бензойной кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N¹-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-N⁴,N⁴-диметилтерефталамида. MS (Q1) 414.1 (M)⁺.

Пример 288. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(морфолин-4-карбонил)никотинамид



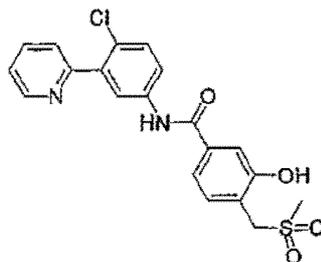
15

63 мг морфолина вступили в реакцию присоединения с 120 мг 5-(метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновой кислотой по методу G. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, высушили (MgSO₄) и упарили, получив метил 6-(морфолин-4-карбонил)никотинат. 180 мг метил 6-(морфолин-4-карбонил)никотината гидролизовали по методу M с получением 6-(морфолин-4-карбонил)никотиновой кислоты. 100 мг 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина вступили в реакцию присоединения с 6-(морфолин-4-карбонил)никотиновой кислотой по методу G. Продукт очистили HPLC в обращенной фазе с получением 2-хлоро-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-6-(морфолин-4-карбонил)никотинамида. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

25

Пример 289. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-

(метилсульфонилметил)бензамид

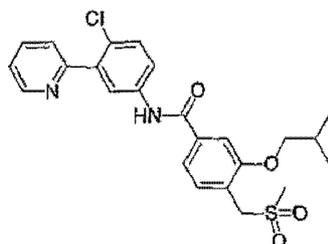


3-Гидрокси-4-метилбензойную кислоту (6.86 г, 45.1 ммоль) растворили в метаноле (200 мл). В раствор добавили 4 N HCl в 1,4-диоксане (34 мл, 0.135 ммоль HCl), после чего систему 18 ч выдерживали при температуре 55°C. Растворитель сконцентрировали на роторном испарителе, затем смесь разделили между водой и этилацетатом. Водную фракцию еще раз проэкстрагировали этилацетатом, после чего органические фракции объединили и промыли один раз водой и один раз соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив метил 3-гидрокси-4-метилбензоат в виде грязного светло-коричневого осадка (6.66 г), который использовался без дополнительной очистки. Метил 3-гидрокси-4-метилбензоат (6.66 г, 40.1 ммоль) растворили в дихлорометане (200 мл), смешали с пиридином (4.3 мл, 60.2 ммоль) и охладили на бане с ледяной водой. По каплям в систему добавили ацетилхлорид (3.6 мл, 50.1 ммоль). Раствору позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали 18 ч, после чего дважды промыли 1 N водным раствором HCl, один раз водой, один раз соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили с получением метил 3-ацетокси-4-метилбензоата в виде грязного светло-коричневого масла (6.93 г), использовавшегося без дополнительной очистки. Метил 3-ацетокси-4-метилбензоат (6.38 г, 30.6 ммоль) растворили в тетрахлориде углерода (130 мл), смешали с бензойным пероксиангидридом (200 мг, 0.83 ммоль) и NBS (5.45 г, 30.6 ммоль) и выдерживали 3 ч при температуре 85°C. Охладив затем до комнатной температуры, раствор профильтровали через целит 545 и упарили, получив грязный желтый осадок, который очистили флеш-хроматографией на силикагеле (от 5% дихлорометан/гексан до 35% дихлорометан/гексан) с получением метил 3-ацетокси-4-(бромометил)бензоата в виде грязно-белого осадка (4.18 г). Метил 3-ацетокси-4-(бромометил)бензоат (2.00 г, 6.97 ммоль) использовался в реакции O с получением метил 3-ацетокси-4-(метилсульфонилметил)бензоата в виде белого осадка (1.67 г), который использовался без дополнительной очистки. Метил 3-ацетокси-4-(метилсульфонилметил)бензоат (1.67 г, 5.83 ммоль)

сапонифицировали по методу М с получением 3-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензойной кислоты в виде белого осадка (1.05 г), который использовался без дополнительной очистки. 3-Гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензойную кислоту (860 мг, 3.74 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (25 мл) и смешали с тионилхлоридом (8 мл) и DMF (5 капель), после чего 2 ч выдерживали при температуре 50°C. Смесь охладили и упарили до получения масла. Маслообразный остаток растворили в дихлорометане (40 мл), охладили на бане с ледяной водой, после чего по каплям добавили раствор 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилина (767 мг, 3.74 ммоль) в дихлорометане (30 мл). Смесь перемешивали 18 ч, позволив нагреться до комнатной температуры. После этого ее разбавили дихлорометаном (40 мл) и интенсивно перемешивали с водой (50 мл), подкислив при этом 1 М лимонной кислотой до pH 6. Дихлорометановую фракцию отделили и добавили достаточное количество метанола, чтобы растворить выпадающий осадок. Раствор промыли по одному разу водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив твердый осадок, который растерли в дихлорометане, профильтровали и высушили на воздухе, получив 909 мг "сырого" продукта. Часть его (20 мг) очистили HPLC в обращенной фазе с получением 16 мг чистого

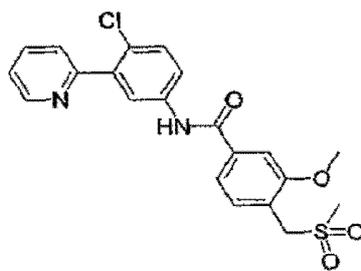
N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензамида в виде белого осадка. MS (Q1) 417 (M)⁺.

Пример 290. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-изобутоксид-4-(метилсульфонилметил)бензамид



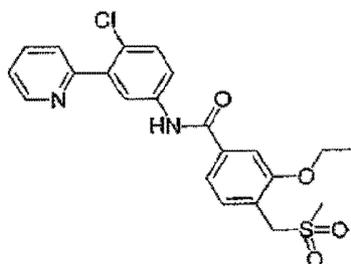
N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.12 ммоль) прореагировал с 1-бromo-2-метилпропаном (26 мкл, 0.24 ммоль) по методу U с получением 19 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-изобутоксид-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 473 (M)⁺.

Пример 291. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-метокси-4-(метилсульфонилметил)бензамид



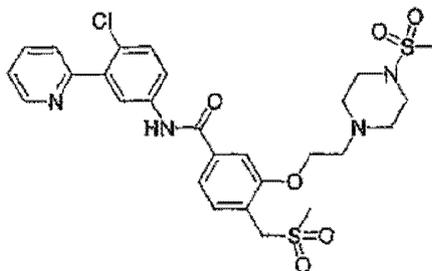
N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.12 ммоль) прореагировал с иодометаном (7.5 мкл, 0.12 ммоль) по методу U с получением 12 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-метокси-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 431 (M)⁺.

Пример 292. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-этокси-4-(метилсульфонилметил)бензамид



N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.12 ммоль) прореагировал с иодоэтаном (10 мкл, 0.12 ммоль) по методу U с получением 22 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-этокси-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 445 (M)⁺.

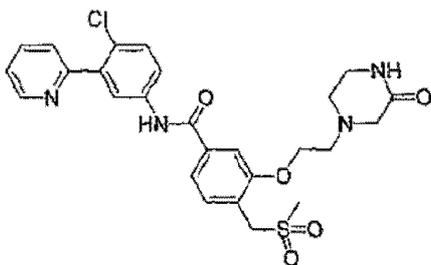
Пример 293. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)этокси)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-гидрокси-4-

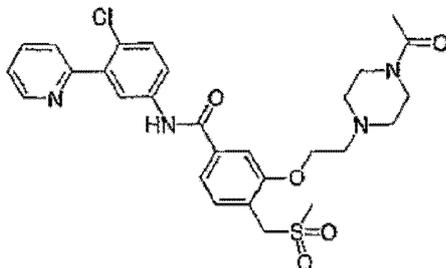
(метилсульфонилметил)бензамид (1.00 г, 2.40 ммоль) растворили в DMF (20 мл). В систему добавили карбонат цезия (1.56 г, 4.8 ммоль) и 1,2- дибромэтан (0.83 мл, 9.6 ммоль), после чего смесь 18 ч перемешивали при температуре 50°C. Реакцию остановили водой, смесь защелочили 10% водным раствором NaOH и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Экстракты промыли по разу водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив грязное масло, после очистки которого хроматографией (25% гексан в этилацетате) удалось получить 490 мг 3-(2-бромэтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида в виде желтого осадка. 3-(2-Бромэтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (100 мг, 0.19 ммоль) растворили в DMF (2.0 мл) с карбонатом калия (32 мг, 0.23 ммоль), после чего добавили трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (38 мг, 0.21 ммоль). Смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре, остановили реакцию водой и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив грязное масло. Это масло растворили в дихлорометане (1 мл) и в течение 1 ч выдерживали с трифтороуксусной кислотой (3 мл). Смесь упарили досуха и выпавший твердый осадок очистили HPLC в обращенной фазе с получением 63 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)бензамида в виде белого осадка. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)бензамид (30 мг, 0.047 ммоль) растворили в дихлорометане (1.5 мл) и THF (1.0 мл). В систему добавили N-этил-N- изопропилпропан-2-амин (18 мкл, 0.10 ммоль) и метансульфонилхлорид (4 мкл, 0.051 ммоль) и 72 ч перемешивали при комнатной температуре. Затем добавили еще N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9 мкл, 0.051 ммоль) и метансульфонилхлорид (4 мкл, 0.051 ммоль) и смесь перемешивали еще 2 ч. После добавления еще одной порции метансульфонилхлорида (4 мкл, 0.051 ммоль) смесь перемешивали еще 2 ч и упарили до получения неочищенного твердого осадка, который удалось очистить методом HPLC в обращенной фазе с получением 8 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)этокси)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 607 (M)⁺.

Пример 294. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)этокси)бензамид



3-(2-Бромэтоксид)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.095 ммоль) растворили в DMF (1.0 мл) и 18 ч перемешивали с карбонатом калия (18 мг, 0.13 ммоль) и пиперазин-2-оном (11 мг, 0.11 ммоль). Смесь 2 ч выдерживали при температуре 50°C, затем добавили еще карбонат калия (18 мг, 0.13 ммоль) и пиперазин-2-он (11 мг, 0.11 ммоль). Через 2 ч реакцию остановили добавлением 5% NaOH и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 16 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(3-оксопиперазин-1-ил)этоксид)бензамида. MS (Q1) 558 (M)⁺.

Пример 295. 3-(2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этоксид)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид

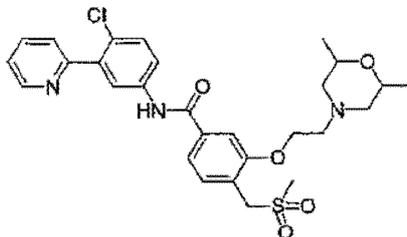


15

3-(2-Бромэтоксид)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.095 ммоль) растворили в DMF (1.0 мл) и 18 ч обрабатывали карбонатом калия (18 мг, 0.13 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)этанолом (15 мг, 0.11 ммоль). Затем смесь 2 ч выдерживали при температуре 50°C и добавили еще карбоната калия (18 мг, 0.13 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)этанола (15 мг, 0.11 ммоль). 2 ч спустя реакцию остановили добавлением 5% NaOH и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 18 мг 3-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этоксид)-N-(4-

хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 543 (M)⁺.

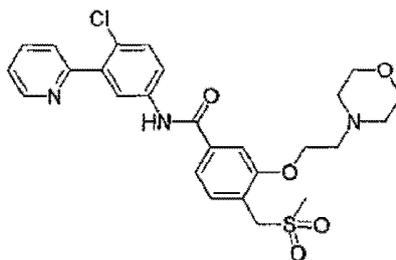
Пример 296. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(2-(2,6-диметилморфолино)этокси)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



5

3-(2-Бромозэтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.095 ммоль) растворили в DMF (1.0 мл) и 18 ч обрабатывали карбонатом калия (18 мг, 0.13 ммоль) и 2,6-диметилморфолином (14 мкл, 0.11 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию остановили добавлением 5% NaOH и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и очистили HPLC в обращенной фазе с получением 20 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-3-(2-(2,6-диметилморфолино)этокси)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 571 (M)⁺.

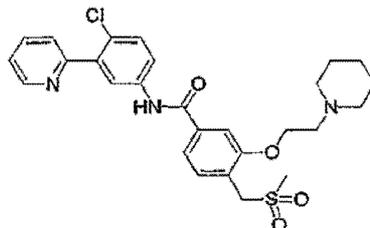
15 Пример 297. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-морфолино-этокси)бензамид



20 3-(2-Бромозэтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.095 ммоль) растворили в ацетонитриле (1.0 мл) и DMF (1.0 мл) и 18 ч обрабатывали карбонатом калия (16 мг, 0.12 ммоль) и морфолином (10 мкл, 0.11 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь 8 ч выдерживали при температуре 50°C, после чего 18 ч перемешивали при комнатной температуре. Реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали этилацетатом. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным

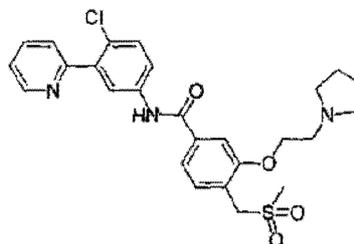
раствором, высушили над $MgSO_4$ и упарили до получения масла, которое очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 30 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-морфолиноэтокси)бензамида. MS (Q1) 530 (M)⁺.

5 Пример 298. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензамид



3-(2-Бромозтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (50 мг, 0.095 ммоль) растворили в
 10 дихлорометане (1.0 мл), смешали с триэтиламинном (20 мкл, 0.15 ммоль) и пиперидином (11 мкл, 0.11 ммоль) и перемешивали 2.0 ч при комнатной температуре. К смеси добавили ацетонитрил (0.25 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (25 мкл, 0.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали
 15 еще 45 ч. Реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали дихлорометаном. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над $MgSO_4$ и упарили до получения твердого осадка, который очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 17 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензамида. MS (Q1) 528 (M)⁺.

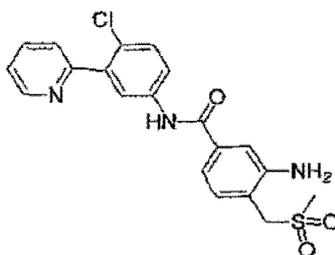
20 Пример 299. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензамид



3-(2-Бромозтокси)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (40 мг, 0.076 ммоль) растворили в ацетонитриле

(1.0 мл) и DMF (1.0 мл), смешали с карбонатом калия (16 мг, 0.12 ммоль) и пирролидином (7 мкл, 0.084 ммоль) и перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали смесь этилацетатом. Органические экстракты по разу промыли водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили до получения масла, которое очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 30 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пирролин-1-ил)этокси)бензамида. MS (Q1) 514 (M)⁺.

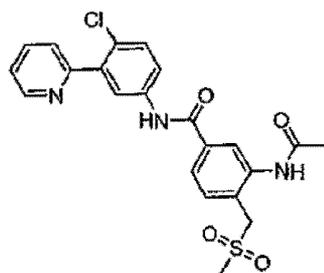
Пример 300. 3-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



4-(Бромометил)-3-нитробензойную кислоту (2.00 г, 7.69 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и добавили одну каплю концентрированной серной кислоты, после чего 72 ч перемешивали при комнатной температуре. Затем добавили еще три капли концентрированной серной кислоты и смесь перемешивали 24 ч при температуре 50°C. Растворитель сконцентрировали на роторном испарителе, разбавили этилацетатом и дважды промыли водой, один раз насыщенным раствором NaHCO₃, еще один раз водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив 1.82 г метил 4-(бромометил)-3-нитробензоата в виде желтого масла. Метил 4-(бромометил)-3-нитробензоат (1.82 г, 6.64 ммоль) использовался в реакции O с получением 1.66 г метил 4-(метилсульфонилметил)-3-нитробензоата в виде твердого вещества, которое использовалось без дополнительной очистки. Метил 4-(метилсульфонилметил)-3-нитробензоат (1.66 г, 6.07 ммоль) сапонифицировали по методу M с получением 1.21 г 4-(метилсульфонилметил)-3-нитробензойной кислоты в виде оранжевого твердого вещества, которое использовалось без дополнительной очистки. 4-(Метилсульфонилметил)-3-нитробензойную кислоту (639 мг, 2.46 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (15 мл), смешали с тионилхлоридом (1.0 мл) и DMF (1 капля) и перемешивали 18 ч при комнатной температуре, а затем 8 ч при

температуре 50°C и снова 18 ч при комнатной температуре. После дополнительного четырехчасового перемешивания при 50°C растворители и избыток тионилхлорида удалили на роторном испарителе, а остаток растворили в дихлорометане (25.0 мл) и смешали с N-этил-N- изопропилпропан-2-амином (1.7 мл, 9.8 ммоль) и 4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилином (503 мг, 2.46 ммоль), после чего 20 мин перемешивали при комнатной температуре. За это время выпал твердый осадок. К смеси добавили воду, смесь профильтровали и высушили на воздухе, получив 797 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-нитробензамида в виде желто-коричневого твердого осадка. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-нитробензамид (786 мг, 1.76 ммоль) растворили в этаноле (74 мл) и концентрированной HCl (12 мл). В систему добавили дигидрат хлорида олова(II) (1.31 г, 5.82 ммоль) и 2.5 ч смесь выдерживали при 55°C. После этого ее охладили на ледяной бане и добавили 10 мл триэтиламина, чтобы защелочить раствор. Смесь упарили до получения желтого осадка, который размешали в этилацетате. Взвесь профильтровали через целит 545, а маточные растворы дважды промыли водой, один раз соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили, получив 552 мг грязного желтого осадка, 20 мг которого очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 13 мг чистого 3-амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида. MS (Q1) 416 (M)⁺.

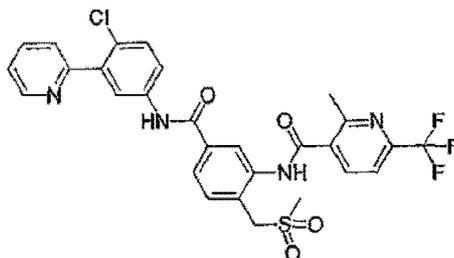
Пример 301. 3-Ацетамино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



3-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (30 мг, 0.072 ммоль) вступил в реакцию с ацетилхлоридом (5.6 мкл, 0.079 моль) по методу V с получением 19 мг 3-ацетамино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида в виде белого осадка. MS (Q1) 458 (M)⁺.

Пример 302. N-(5-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)-2-

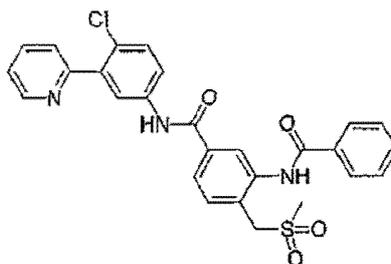
(метилсульфонилметил)фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамид



3-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-

(метилсульфонилметил)бензамид (30 мг, 0.072 ммоль) вступил в реакцию с 2-метил-6-(трифторометил)никотиноил хлоридом (19 мг, 0.079 ммоль) по методу V с получением 16 мг N-(5-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)-2-(метилсульфонилметил) фенил)-2-метил-6-(трифторометил)никотинамида в виде белого осадка. MS (Q1) 603 (M)⁺.

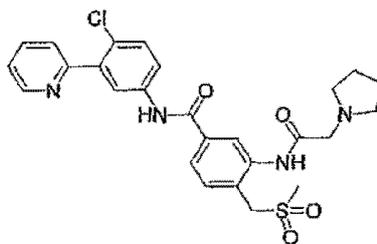
Пример 303. 3-Бензамидо-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид



3-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-

(метилсульфонилметил)бензамид (30 мг, 0.072 ммоль) вступил в реакцию с бензоилхлоридом (9 мкл, 0.079 ммоль) по методу V с получением 17 мг 3-бензамидо-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид в виде белого осадка. MS (Q1) 520 (M)⁺.

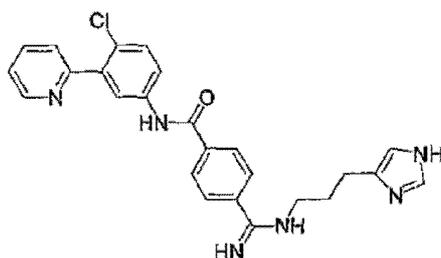
Пример 304. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)ацетида)бензамид



3-Амино-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (100 мг, 0.24 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (5.0 мл), смешали с триэтиламино (274 мкл, 1.97 ммоль) и 2-бromoацетил бромидом (121 мкл, 1.39 ммоль). Смесь кипятили 10 мин и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. После этого реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали смесь этилацетатом. Органические экстракты профильтровали, промыли по разу водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄, упарили до получения 158 мг 3-(2-бromoацетамидо)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамида в виде коричневого масла, которое использовалось без дополнительной очистки. Неочищенный 3-(2-бromoацетамидо)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)бензамид (158 мг) растворили в DMF, смешали с N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (61 мкл, 0.35 ммоль) и пирролидином (27 мкл, 0.32 ммоль) и 18 ч перемешивали при комнатной температуре. Реакцию остановили водой и дважды проэкстрагировали этилацетатом.

Органические экстракты промыли по разу водой и соляным раствором, высушили над MgSO₄ и упарили до получения светло-коричневого твердого вещества, которое очистили хроматографией HPLC в обращенной фазе с получением 27 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(метилсульфонилметил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)бензамида в виде белого порошка. MS (Q1) 527 (M)⁺.

Пример 305. 4-(N-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пропил)карбамимидоил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)анилин (687 мг, 3.36 ммоль) растворили в дихлорометане (8.0 мл) и THF (8.0 мл), смешали с пиридином (0.33 мл, 4.0 ммоль) и охладили до 0°C. В систему добавили цианобензоилхлорид (612 мг, 3.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 ч. Смесь затем разбавили дихлорометаном и

добавили метанол, чтобы растворить твердые осадки. Раствор промыли по разу водой и соляным раствором, высушили над $MgSO_4$ и упарили до получения оранжевого осадка, который затем очистили флеш-хроматографией на колонке с силикагелем (50% этилацетат/50% гексан) с получением 908 мг N-(4-хлоро-3-

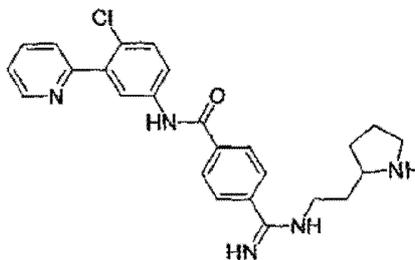
5 (пиридин-2-ил)фенил)-4-цианобензамида в виде желтого осадка. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-цианобензамид (500 мг, 1.5 ммоль) размешали в этаноле (75 мл) и нагревали до полного растворения. Раствор охладили на ледяной бане и насытили газообразным хлороводородом. Чтобы растворить выпавший осадок, смесь ненадолго нагрели до $70^\circ C$, охладили на ледяной бане и снова насытили

10 газообразным хлороводородом. 18 ч раствор выдерживали при температуре $0^\circ C$. После этого его еще раз насытили газообразным хлороводородом, нагрели до $70^\circ C$, растворив осадок, охладили до $0^\circ C$ и еще раз насытили газообразным хлороводородом и еще раз выдерживали при температуре $0^\circ C$ в течение 18 ч. Наконец, 1 ч через систему пробулькивали газообразный азот, после чего раствор

15 упарили досуха. Осадок растворили в метаноле, смешали с МР-карбонатом (2.57 г) и перемешивали полчаса. Раствор профильтровали, получив нейтральный метанольный раствор этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимида

20 (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 3-(1H-имидазол-4-ил)пропан-1-амином (27 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 83 мг 4-(N-(3-(1H-имидазол-4-ил)пропил)карбамимидоил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 459 (M)⁺.

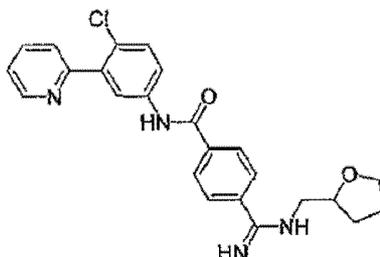
25 Пример 306. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-(пирролидин-2-ил)этил)карбамимидоил)бензамид



Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимида (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 2-(пирролидин-2-

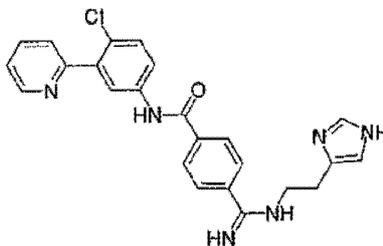
ил)этанамином (28 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 90 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-(пирролидин-2-ил)этил)карбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 448 (M)⁺.

Пример 307. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамимидоил)бензамид



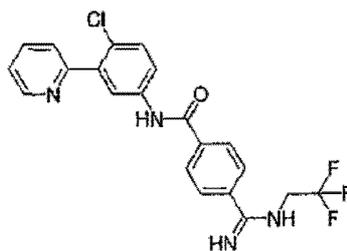
Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с (тетрагидрофуран-2-ил)метанамином (23 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 76 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 435 (M)⁺.

Пример 308. 4-(N-(2-(1H-Имидазол-4-ил)этил)карбамимидоил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамид



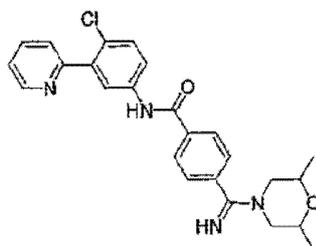
Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 2-(1H-имидазол-4-ил)этанамином (25 мг, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 90 мг 4-(N-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)карбамимидоил)-N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)бензамида. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Пример 309. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2,2,2-трифторэтил)карбамимидоил)бензамид



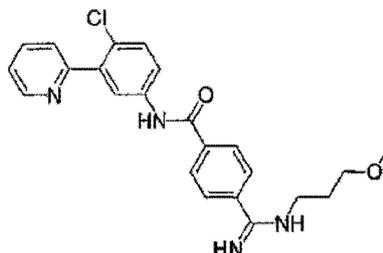
Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаг (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 2,2,2-трифторэтанамин (18 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 56 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2,2,2-трифторэтил)карбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 433 (M)⁺.

Пример 310. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2,6-диметилморфолино)(имино)метил)бензамид



10 Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаг (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 2,6-диметилморфолином (28 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 74 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-((2,6-диметилморфолино)(имино)метил)бензамида. MS (Q1) 449 (M)⁺.

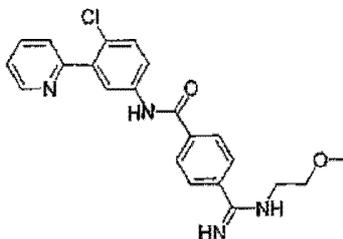
15 Пример 311. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(3-метоксипропил)карбамимидоил)бензамид



20 Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаг (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 3-метоксипропан-1-амином (23 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 68 мг N-(4-хлоро-

3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(3-метоксипропил)карбамимидо-ил)бензамида. MS (Q1) 423 (M)⁺.

Пример 312. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-метоксиэтил)карбамимидоил)бензамид

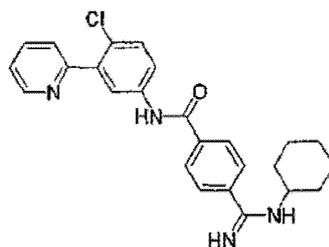


5

Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 2-метоксиэтанамином (19 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 50 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-(2-метоксиэтил)карбамимидоил)бензамида. MS (Q1)

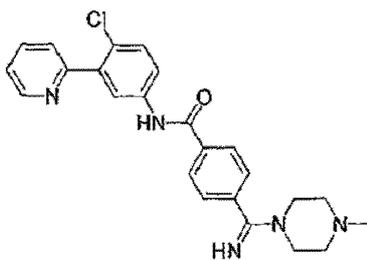
10 409 (M)⁺.

Пример 313. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-циклогексилкарбамимидоил)бензамид



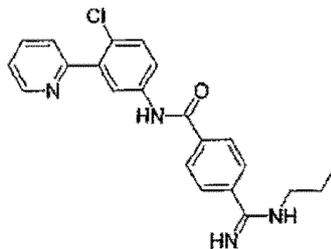
15 Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с циклогексанамином (26 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 30 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-циклогексилкарбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 433 (M)⁺.

20 Пример 314. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамид



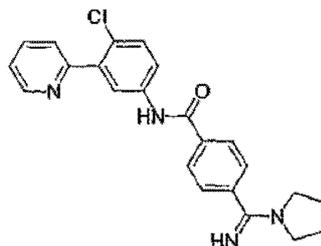
Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с 1-метилпиперазином (23 мг, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 35 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензамид. MS (Q1) 434 (M)⁺.

Пример 315. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-пропилкарбамимидоил)бензамид



Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с пропан-1-амином (18 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 39 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-пропилкарбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 393 (M)⁺.

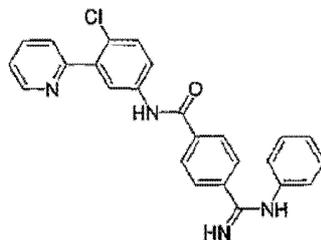
Пример 316. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(пирролидин-1-ил)метил)бензамид



Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с пирролидином (19 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 25 мг N-(4-хлоро-3-

(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(пирролидин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 405 (M)⁺.

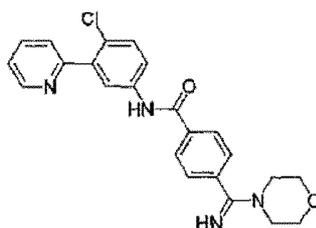
Пример 317. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-фенилкарбамимидоил)бензамид



5

Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (2.0 мл 0.075 М метанольного раствора, 0.15 ммоль) смешали с анилином (21 мкл, 0.23 ммоль), поставив реакцию по методу W и получив 7 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(N-фенилкарбамимидоил)бензамида. MS (Q1) 427 (M)⁺.

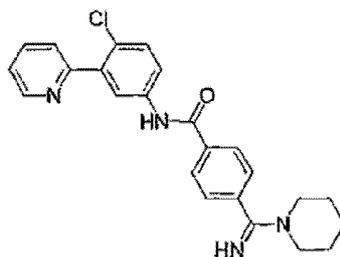
10 Пример 318. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(морфолино)метил)бензамид



N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-цианобензамид (300 мг, 0.899 ммоль) размешали в 45 мл этанола и затем в эту смесь добавили еще 10 мл этанола, насыщенного HCl. Смесь 3 дня выдерживали при температуре 0°C, затем на 3 ч нагрели до 75°C и охладили до комнатной температуры на 18 ч. Реакционную смесь охладили на водяной бане и насытили газообразным HCl. Продержав смесь еще три дня при 0°C, через нее 1 ч пробульковали газообразный азот, после чего раствор разбавили этанолом, чтобы довести его концентрацию до 0.0155 М этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаата. Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидаат (17.5 мл 0.0155 М этанольного раствора, 1.27 ммоль) 3 дня перемешивали с морфолином (1.0 мл, 11.4 ммоль). Этанол упарили и остаток очистили HPLC в обращенной фазе с получением 30 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(морфолино)метил)бензамида. MS (Q1) 421 (M)⁺.

25

Пример 319. N-(4-Хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(пиперидин-1-ил)метил)бензамид



Этил 4-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенилкарбамоил)бензимидат (17.5 мл
5 0.0155 М раствора, 0.27 ммоль) 3 дня перемешивали с пиперидином (1.0 мл, 10.0 ммоль). Этанол упарили и остаток очистили HPLC в обращенной фазе с получением 26 мг N-(4-хлоро-3-(пиридин-2-ил)фенил)-4-(имино(пиперидин-1-ил)метил)бензамида. MS (Q1) 419 (M)⁺.

Пример 320. Эксперименты по ингибированию сигнального пути hedgehog.

10 Мышиная репортерная клеточная линия - клетки - 10T1/2-GliLuc [S12] (производные от линии C3H10T1/2 ATCC#CC1-226; фибробласты мышинных эмбрионов); среда для роста: Dulbecco's modified Eagles' Medium (DMEM) с 10% фетальной бычьей сыворотки (Fetal Bovine Serum (FBS)), 10 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ глутамина и 10 мМ HEPES.

15 Человеческая репортерная клеточная линия - клетки - HEPМ-GHLuc [MZ24] (производные от линии HEPМ, Human Embryonic Palatal Mesenchyme ATCC#CR1-1486, клетки эмбриональной палатальной мезенхимы); среда для роста: Minimum Essential Medium (MEM; совместно с солями Эрла (Earle's salts)) с 10-20% фетальной бычьей сыворотки (Fetal Bovine Serum (FBS)), 10 ед./мл пенициллина,
20 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ глутамина и 10 мМ HEPES pH 7.2.

Белок Sonic hedgehog - рекомбинантный октилированный по N-концу конъюгат SHh.

Планшеты для микротитрования (Microtiter Plates (MTPs))- для люциферазного анализа клетки высевает в 96-луночные планшеты MTP (White, Flat-bottom, Clear-View).
25

Среда для люциферазного анализа - DMEM с 0.5% FBS, 10 ед./мл

пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ глутамин и 10 мМ HEPES pH 7.2.

Смесь PBS/Ca/Mg Mix - фосфатный буфер с 0.5 мМ CaCl₂ и 1 мМ MgCl₂.

Процедура анализа.

Клетки S12 и MZ24 были генетически модифицированы так, чтобы они
5 содержали люциферазный репортерный ген, управляемый отвечающим на
Hedgehog промотером Gli. Эти клетки высадили в культуральные планшеты для
тканей в среде для роста при 37°C и 5% CO₂. Каждые три-четыре для клетки
проходили суб-конфлюенцию (от 1:20 до 1:40 для sl2; от 1:3 до 1:10 для MZ24).
Клетки были собраны и разбавлены средой для роста так, чтобы их можно было
10 высадить в планшеты для микротитрования в концентрации 10,000-20,000 клеток
(sl2) или 20,000-30,000 клеток (MZ24), на 100 мкл, на лунку. После этой
процедуры клетки инкубировали там еще приблизительно 24-48 ч при 37° и 5% CO₂.

Через приблизительно 24-48 ч инкубации среду роста в планшетах для
микротитрования заменили на среду для люциферазного анализа (100 мкл на
15 ячейку), содержащую или не содержащую октилконъюгат белка Sonic hedgehog
(в концентрации 0.1-0.3 мкг/мл (S12) или 0.5-1.0 мкг/мл (MZ24)) и исследуемые
соединения. После этого клетки инкубировали еще 24 ч.

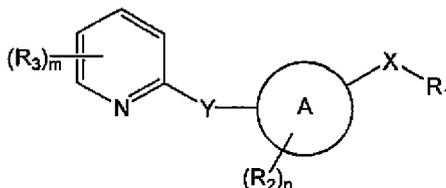
Планшеты для микротитрования были исследованы с помощью набора для
люциферазного репортерного генного анализа (Luciferase reporter gene assay kit
20 (LucLite(tm))), причем в предлагаемую изготовителем процедуру было внесено
изменение, согласно которому среда удалялась, а субстрат замещался 1:1
PBS/Ca/Mg лизирующим буфером, а не прямым лизирующим буфером. Кратко,
буфер PBS/Ca/Mg смешивали с лизирующим буфером в отношении 1:1 и в каждый
сосуд для субстрата (из набора на 1000 анализов) добавляли по 10 мл этой смеси.
25 После этого из планшета для микротитрования удаляли среду для анализа и в
каждую лунку добавляли по 100 мкл этой субстратной смеси. Планшеты затем
инкубировали 20-30 мин при комнатной температуре и измеряли относительные
световые единицы (Relative Light Units (RLUS)), соответствующие относительному
уровню экспрессии люциферазного репортерного гена. Измерения проводили на
30 ридере Topcount reader (Packard) или Analyst reader (Molecular Devices).
Изученные соединения настоящего изобретения продемонстрировали пониженный

уровень экспрессии Gli репортерных клеточных линий, что говорит об ингибировании сигнального пути hedgehog.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(заявки, выделенной из заявки ЕА 201100604)

1. Соединения пиридиловых ингибиторов передачи сигналов белком hedgehog, охватываемые общей структурной формулой (I):



где

A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

X представляет собой алкилен, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $NR_4C(O)NH$,

$NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO или $NR_4PO(OH)$;

при условии, что если X представляет собой $NR_4C(O)$, A не представляет собой фенил, замещенный хлором в пара-положении по отношению к X,

Y отсутствует или соответствует группам, CHR_4 , O, S, SO, SO_2 или NR_4 ;

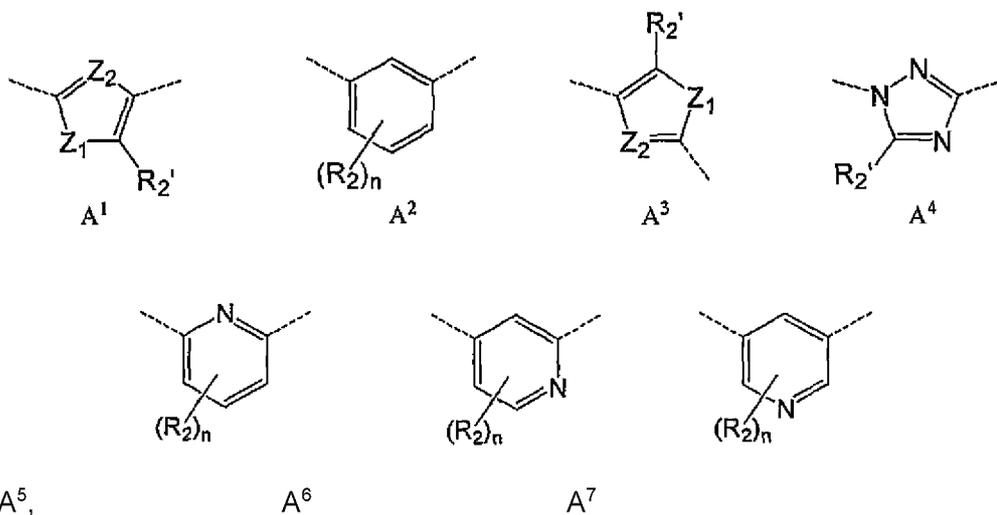
R_1 выбран из группы, включающей алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых может содержать заместители, выбранные из группы, включающей гидроксил, галоген, амино, карбоксил, амидино, гуанидино, карбонил, нитро, циано, ацил, алкил, галоалкил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамил, сульфонамид, карбоцикл или гетероцикл; где указанные амино, амидино, алкил, ацил, сульфонил, сульфинил, алкокси, алкилтио, карбамоил, ациламино, сульфоамил, сульфонамид, карбоцикл и гетероцикл также могут содержать заместители из числа галогенов, галоалкилов, гидроксила, карбоксилов, карбониллов или амино, алкил, алкокси, ацил, сульфонил, сульфинил, фосфинат, карбоцикл или гетероцикл, возможно, замещенные гидроксилом, карбоксиллом, карбониллом, амино, галогеном, галоалкилом, алкилом, алкокси, алкилтио, сульфонилом, сульфинилом, ацилом, карбоциклом или гетероциклом;

R_2 представляет собой галоген, гидроксил, алкил, ацил или алкокси, причем каждый из алкила, ацила или алкокси могут содержать заместители из числа гидроксила, галогенов, амино, нитро, алкила, ацила, алкилсульфонила или алкокси;

R_3 представляет собой галоген, гидроксил, карбоксил, алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, сульфенил, сульфонил, карбоцикл или гетероцикл, где каждый алкил, ацил, алкокси, алкоксикарбонил, карбамоил, алкилсульфид, сульфенил, сульфонил, карбоцикл и гетероцикл могут содержать заместители из числа гидроксильной группы, галогенов, амино, нитро, алкила, ацила, сульфонилалкили или алкокси;

R_4 представляет собой H или алкил; m представляет собой 0-3; n представляет собой 0-3; а также соли и сольваты указанных соединений.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 и A^7 :



где Z_1 представляет собой O, S или NR_5 , и R_5 представляет собой H или алкил; Z_2 представляет собой CH, CR_2 или N; R_2 представляет собой галоген, гидроксил, алкил или алкокси; R_2 представляет собой H, галоген, гидроксил, алкил или алкокси; и n представляет собой 0-3.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что А представляет собой кольцо A^1 , в котором Z_1 представляет собой S и Z_2 представляет собой CH или N.

4. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что А представляет собой кольцо A^2 .

5. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R_2 или R_2' представляет собой Cl.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ**
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
201890903

Дата подачи: 02 сентябрь 2005 (02.09.2005) | Дата испрашиваемого приоритета: 02 сентябрь 2004 (02.09.2004)

Название изобретения: Соединения пиридиловых ингибиторов передачи сигналов белком hedgehog, способ их получения, композиция и способы лечения рака и ингибирования ангиогенеза и сигнального пути hedgehog в клетках на их основе ингибирования ангиогенеза и сигнального пути hedgehog в клетках на их основе

Заявитель: ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. и др.

Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)

Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: *(см. дополнительный лист)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

C07D 213/80, 401/12, 401/14, 409/12, 409/14, 417/04, 417/12, 417/14, A61K 31/4418, 31/4427, A61P 35/00, C07D 213/81

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

V. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 4851414 A (SHIZUO SHIOZAKI et al.) 25.07.1989, реферат	1-5
X	WO 1996/023783 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 08.08.1996, примеры, формула	1-5
X	US 2004/0048891 A1 (FUMINORI KATO et al.) 11.03.2004, примеры, таблицы 1-20, формула	1-5
X	GERARD LECLERC et al. Cardiotonic agents. 1. Synthesis and structure-activity relationships in a new class of 3-, 4-, and 5-pyridyl-2(1H)-quinolone derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 29, No. 12, c. 2430, таблица	1-5
X	RUDOLPH A. ABRAMOVITCH et al. Benzisoxazolo [2,3- α] pyridinium tetrafluoroborates. Possible generation of an aryloxonium ion. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1978, (3), 149, c. 149, соединения (7), (8)	1-5

последующие документы указаны в продолжении графы B

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники

"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"T" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 20 октябрь 2018 (20.10.2018)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

 Т. М. Иванова

Телефон № (499) 240-25-91

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:
201890903

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	HEILBRON I.M. et al. Arylpyridines. Part IV. 3- and 4-Pyridyldiphenyls. Journal of the Chemical Society (Resuned), 1279, с. 1280-1281	1-5
X	STEVEN M. BROMIDGE et al. Biarylcarbamoylindolines are novel and selective 5-HT(2C) receptor inverse agonists: identification of 5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxy]-5-pyridyl]carbamoyl]-6-trifluoromethylindoline (SB-243213) as a potential antidepressant/anxiolytic agent. J. Med. Chem. 2000, vol. 43, pp. 1123-34 схемы 1-5, с. 1128, таблицы 4-5, примеры, с. 1129-1133	1-5
A	V.A. PETROW et al. New syntheses of heterocyclic compounds. Part II. 2-Phenyl-3:4:6:7-dibenzo-1:5-naphthyridine. Journal of the Chemical Society (Resuned), 316	1-5
A	GB 2163423 A (CIBA-GEIGY AG) 26.02.1986,	1-5

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)