

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292967 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.06(22) Дата подачи заявки
2021.04.15

(51) Int.Cl. C07D 213/74 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 237/20 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 239/34 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 239/52 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)

(54) АРИЛЬНОЕ ИЛИ ГЕТЕРОАРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

(31) 2020-073699

(32) 2020.04.16

(33) JP

(86) PCT/JP2021/015607

(87) WO 2021/210650 2021.10.21

(71) Заявитель:

ТЕЙДЗИН ФАРМА ЛИМИТЕД (JP)

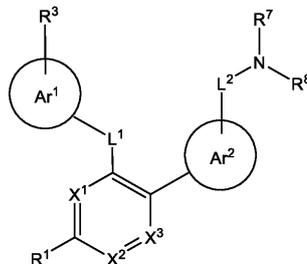
(72) Изобретатель:

Сугияма Саказ, Ёкосака Такуя,
Минамидзono Кунио, Кавана Асахи,
Канэко Тосиюки, Маруяма Акинобу,
Сасаки Косукэ, Хосода Синносукэ,
Косимидзу Масаки, Такэути Сусуму,
Като Кэнта (JP), Чакка Нагашри,
Джонсон Бретт М., Уайт Райан Д.,
Чжао Вэй (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Описано соединение формулы (I) или его фармакологически приемлемая соль как соединение, которое может применяться в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства против заболеваний, связанных с TRPC6, таких как нефротический синдром, мембранозная нефропатия, острая почечная недостаточность, сепсис, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, легочная гипертензия, острое повреждение легких, сердечная недостаточность, злокачественная опухоль и мышечная дистрофия. Определения Ar¹, Ar², X¹-X³, R¹, R³, R⁷, R⁸, L¹ и L² в приведенной формуле даны в спецификации.



A1

202292967

202292967

A1

АРИЛЬНОЕ ИЛИ ГЕТЕРОАРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается арильных или гетероарильных производных, которые могут применяться в качестве фармацевтических средств. Более конкретно, настоящее изобретение касается арильных или гетероарильных производных или их фармацевтически приемлемых солей для лечения или предотвращения заболеваний, в которых может быть задействован ингибитор TRPC6, таких как нефротический синдром, мембранозная нефропатия, острая почечная недостаточность, сепсис, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, легочная гипертензия, острое повреждение легких, сердечная недостаточность, злокачественная опухоль или мышечная дистрофия.

Предшествующий уровень техники

TRPC6 канал, член семейства белков транзиторного рецепторного потенциала (TRP), который представляет собой неселективный катион-проницаемый канал, активируется диацилглицерином и т.п., продуцируемым при активации фосфолипазы C, и оказывает физиологическое и патофизиологическое действие. TRPC6 оказывает такое действие как патологическая гипертрофия сердца и фиброз, развитие поражения миокарда при мышечной дистрофии, острая легочная вазоконстрикция, патологическое развитие, ассоциированное с вызванной хронической гипоксией легочной гипертензией, аллергический иммунный ответ, миграция клеток, таких как нейтрофилы, повышенная проницаемость эндотелия при воспалении, патологическое уплощение ножек подоцитов и последующее развитие повреждения гломерулярного фильтра, пролиферация и инфильтрация злокачественных опухолей, и он в разной степени распределен в мозге, сердце, легких, почках, плаценте, яичниках, селезенке и т.п. (см. НПИ 1 - 13). В наследственном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (FSGS) была выявлена мутация TRPC6 с приобретением функции, а у пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом или идиопатической легочной артериальной гипертензией был выявлен вариант в промоторной области, который усиливает экспрессию мРНК TRPC6. Поэтому считается, что повышенная активация или повышенное экспрессирование TRPC6 вносит вклад в патологическое развитие нефротического синдрома, легочной гипертензии и т.п. (см. НПИ 14 - 22). Кроме того, повышенное экспрессирование TRPC6 отмечалось при нефротическом синдроме с минимальными изменениями, мембранозной нефропатии и диабетической нефропатии (см. НПИ 23 - 24). Так, ожидается, что TRPC6 ингибиторы, которые подавляют приток ионов через TRPC6 канал, можно применять для

предотвращения и/или лечения таких заболеваний как нефротический синдром, мембранозная нефропатия, острая почечная недостаточность, сепсис, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, легочная гипертензия, острое повреждение легких, сердечная недостаточность, злокачественная опухоль, мышечная дистрофия или им подобные. Соединения, являющиеся ингибиторами TRPC6, описаны в ПИ 1 - 11.

Список процитированной литературы

Патентные источники (ПИ)

ПИ 1 WO2011/107474

ПИ 2 WO2012/037349

ПИ 3 WO2012/037351

ПИ 4 WO2014/016766

ПИ 5 Заявка на патент Китая № 104292233

ПИ 6 Заявка на патент Китая № 106317050

ПИ 7 Заявка на патент Китая № 107253952

ПИ 8 WO2019/079578

ПИ 9 WO2019/081637

ПИ 10 WO2019/158572

ПИ 11 WO2019/161010

Непатентные источники (НПИ)

НПИ 1 J. Clin. Invest. 116: 3114-3126, 2006

НПИ 2 Dev. Cell. 23: 705-715, 2012

НПИ 3 Circ. Res. 114: 823-832, 2014

НПИ 4 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 19093-19098, 2006

НПИ 5 J. Cardiovasc. Pharmacol. 57: 140-147, 2011

НПИ 6 Hypertension 63: 173-80, 2014

НПИ 7 Clin. Exp. Allergy 38: 1548-1558, 2008

НПИ 8 Acta. Physiol. 195: 3-11, 2009

НПИ 9 J. Exp. Med. 209: 1953-1968, 2011

НПИ 10 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 33: 2121-2129, 2013

НПИ 11 PLoS ONE 5: e12859, 2010

НПИ 12 Expert. Opin. Ther. Targets. 14: 513-27, 2010

НПИ 13 BMC Cancer 13:116, 2013

НПИ 14 Science 308: 1801-1804, 2005

НПИ 15 Nat. Genet. 37: 739-744, 2005

НПИ 16 PLoS One 4: e7771, 2009

НПИ 17 Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 6: 1139-1148, 2011

НПИ 18 Mol. Biol. Cell. 22: 1824-1835, 2011

НПИ 19 BMC Nephrol. 14:104, 2013

НПИ 20 Pediatr. Res. 74: 511-516, 2013

НПИ 21 Nephrol. Dial. Transplant. 28: 1830-1838, 2013

НПИ 22 Circulation 119: 2313-2322, 2009

НПИ 23 J. Am. Soc. Nephrol. 18: 29-36, 2007

НПИ 24 Mol Immunol. Feb;94:75-81, 2018.

Краткое описание изобретения

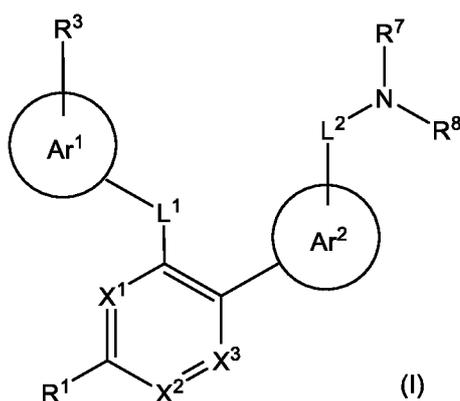
Техническая задача

Задачей настоящего изобретения является получение нового соединения, оказывающего TRPC6-ингибирующее действие, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, и средства для терапии или профилактики заболеваний, ассоциированных с TRPC6.

Решение поставленной задачи

Результатом интенсивных исследований авторов настоящего изобретения по описанной выше задаче стало описанное ниже изобретение.

[1] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.



где

X¹, X² и X³ независимо представляют собой CH, N или CY;

по меньшей мере один из X¹, X² и X³ представляет собой CH или CY;

Y представляет собой атом галогена или C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R¹ представляет собой циано-группу, атом фтора или атом хлора;

L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-CH(R^{11})-$, $-C(=CH_2)-$, $-CO-$, 1,1-циклопропилиденовую группу или $-NR^{12}-$;

R^{11} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или C_{1-3} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1 - 2 цианогруппами;

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

Ar^1 представляет собой азотсодержащее гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 3 заместителями R^2 ;

R^2 независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу или C_{1-4} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R^3 представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, $(C_{1-3}$ алкилкарбонил)аминогруппу, $(C_{1-6}$ алкиламино)карбонильную группу, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонильную группу, $(C_{1-3}$ алкокси)карбонильную группу, $(C_{3-8}$ циклоалкил)аминогруппу, $(C_{3-8}$ гетероциклоалкил)аминогруппу, C_{3-8} циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилоксигруппу, C_{3-8} циклоалкилоксигруппу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C_{1-6} алкил)аминогруппу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , $(C_{1-6}$ алкил)аминогруппу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} ;

R^{31} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, циклопропилиденовую группу, C_{3-8} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, оксетанилиденовую группу, C_{1-4} алкоксигруппу или 3-8-членную циклоалкилоксигруппу;

R^{32} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, ацетиламиногруппу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкоксигруппу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксогруппу, цианогруппу, карбоксигруппу, $(C_{1-3}$ алкокси)карбонильную группу, $(C_{1-3}$ алкил)сульфонильную группу, карбоксамидную группу или бензилоксигруппу;

когда R^2 и R^3 соединены с атомами, являющимися соседними в Ar^1 , R^2 и R^3 могут быть связаны через простую связь или -O- с образованием 5-7-членного кольца вместе с атомами из Ar^1 , с которыми они соединены;

Ar^2 представляет собой арильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 , или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 ;

R^4 независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, карбоксигруппу, цианогруппу, цианометильную группу, аминогруппу, ди(C_{1-3} алкил)аминогруппу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или C_{1-3} алкоксигруппу;

L^2 представляет собой простую связь, C_{1-6} алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , C_{3-8} циклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , или 4-8-членную гетероциклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} ;

L^2 может быть связан по любому положению с Ar^2 или $-NR^7R^8$, которые расположены на любом из его концов;

один sp^3 атом углерода в любом положении L^2 может быть заменен на -O- или $-NR^{22}$ -;

R^{21} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, оксогруппу, цианогруппу, 1,1-циклопропилиденовую группу, оксетанилиденовую группу, карбоксигруппу, карбоксамидную группу, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{3-8} циклоалкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, (C_{1-3} алкокси) C_{1-3} алкильную группу, (C_{1-3} алкокси) C_{1-3} алкоксигруппу, (гидрокси) C_{1-6} алкильную группу, (карбокси) C_{1-3} алкильную группу, (карбокси) C_{1-3} алкоксигруппу, (C_{1-3} алкокси)карбонильную группу, (C_{1-3} алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу, (C_{1-6} алкиламино)карбонильную группу, ди(C_{1-3} алкил) аминокарбонильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или феноксигруппу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R^{22} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

L^2 и R^7 могут быть связаны через простую связь, -O-, $-S(=O)_n-$ или $-NR^{23}$ -с образованием 4-8-членного кольца, содержащего атом азота, к которому L^2 и R^7 присоединены, и данное кольцо необязательно замещено 1 - 3 атомами галогена или 1 - 2 гидроксигруппами;

p представляет собой целое число от 0 до 2;

R^{23} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

когда L^2 и R^4 соединены с атомами, являющимися соседними в Ar^2 , они могут быть соединены через простую связь или $-O-$ с образованием 5-8-членного кольца вместе с атомами из Ar^2 , с которыми они соединены;

R^7 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

R^7 и атом в Ar^2 могут быть связаны через простую связь с образованием 5-8-членного кольца;

R^8 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, адамантильную группу, C_{1-6} циклоалкильную группу, цианометильную группу, оксетанильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино)карбонилметильную группу, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилметильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино) C_{1-8} алкильную группу, ди(C_{1-3} алкил)амино C_{1-8} алкильную группу, (гидрокси) C_{1-8} алкильную группу, (карбокси) C_{1-3} алкильную группу, $(C_{1-3}$ алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу или $(C_{1-3}$ алкокси) C_{1-3} алкильную группу;

R^7 и R^8 могут быть соединены между собой через простую связь, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-NR^{41}-$ с образованием 3-8-членного кольца, и кроме того, данное кольцо может быть необязательно замещено амино-группой, оксо-группой или C_{1-3} алкильной группой;

m представляет собой целое число от 0 до 2;

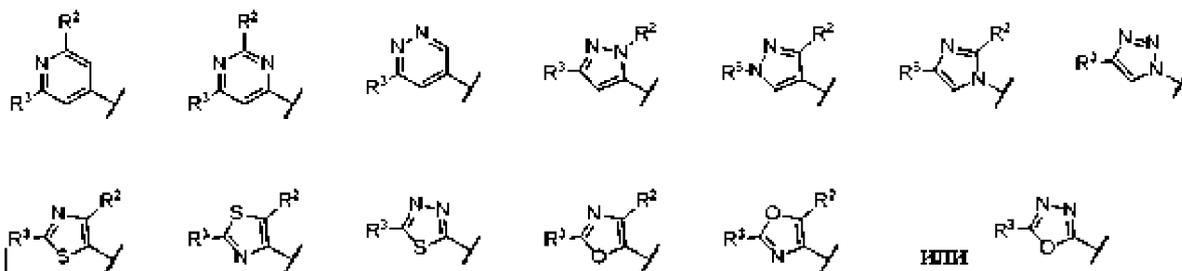
R^{41} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу.]

[2] Соединение по п. [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой CH .

[3] Соединение по п. [1] или [2] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой циано-группу.

[4] Соединение по п. [1] или [2] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом фтора.

[5] Соединение по любому из пунктов [1] - [4] или его фармацевтически приемлемая соль, где азотсодержащее гетероарильное кольцо в Ar^1 представляет собой одну из следующих групп:



[6] Соединение по любому из пунктов [1] - [5] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -O-.

[7] Соединение по любому из пунктов [1] - [5] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -CO-.

[8] Соединение по любому из пунктов [1] - [5] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -CH₂-.

[9] Соединение по любому из пунктов [1] - [8] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метильную группу.

[10] Соединение по любому из пунктов [1] - [9] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C₃₋₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C₃₋₈ циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C₁₋₆ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C₁₋₆ алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C₁₋₆ алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} .

[11] Соединение по любому из пунктов [1] - [10] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{31} представляет собой атом галогена, циклопропилиденовую группу или C₁₋₄ алкокси-группу.

[12] Соединение по любому из пунктов [1] - [11] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{32} представляет собой атом галогена, C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C₁₋₃ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу или циано-группу.

[13] Соединение по любому из пунктов [1] - [12] или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероарильное кольцо Ar² представляет собой



[14] Соединение по любому из пунктов [1] - [13] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой C₁₋₃ алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 2 заместителями R^{21} .

[15] Соединение по любому из пунктов [1] - [13] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой $-CH_2-$.

[16] Соединение по любому из пунктов [1] - [13] или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

[17] Соединение по любому из пунктов [1] - [16] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой атом водорода.

[18] Соединение по любому из пунктов [1] - [17] или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой атом водорода.

[19] Соединение по п. [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) выбрано из приведенных ниже соединений (1) - (150):

(1) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил) оксибензонитрил

(2) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(3) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(4) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил

(5) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(6) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(7) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(8) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил

(9) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(10) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(11) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(12) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил) оксибензонитрил

(13) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)
оксибензонитрил

(14) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)
оксибензонитрил

(15) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(16) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(17) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)
оксибензонитрил

(18) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]
оксибензонитрил

(19) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(20) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(21) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)
оксибензонитрил

(22) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)
оксибензонитрил

(23) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(24) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(25) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(26) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(27) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]
оксибензонитрил

(28) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(29) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)
оксибензонитрил

(30) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(31) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(32) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(33) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(34) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(35) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(36) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(37) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(38) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(39) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(40) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(41) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(42) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(43) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиримидин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(44) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(45) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(46) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопентил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(47) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(48) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

(49) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2S)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

(50) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(51) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2R)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

(52) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

(53) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(54) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(55) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

(56) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

(57) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропан-2-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

(58) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил

(59) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил

(60) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(61) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(62) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

(63) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(64) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил) оксибензонитрил

(65) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(66) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(67) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил) оксибензонитрил

(68) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(69) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(70) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(71) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(72) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил) оксибензонитрил

(73) 4-[5-(аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил] оксибензонитрил

(74) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(75) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(76) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил) оксибензонитрил

(77) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси] бензонитрил

(78) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил] оксибензонитрил

(79) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2-метилпропил)амино] пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(80) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[циклопропилметил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (81) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропил)амино]пиразол-3-ил] оксибензонитрил
- (82) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (83) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропан-2-ил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (84) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (85) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино] пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (86) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил] пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (87) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (88) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил] оксибензонитрил
- (89) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил
- (90) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил
- (91) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил
- (92) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (93) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (94) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил) оксибензонитрил
- (95) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил) оксибензонитрил
- (96) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил] оксибензонитрил
- (97) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (98) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропокси)пиримидин-4-ил] оксибензонитрил
- (99) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил] оксибензонитрил
- (100) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (101) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил] пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (102) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил] пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (103) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,5-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (104) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (105) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (106) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (107) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил] оксибензонитрил
- (108) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-ил) оксибензонитрил
- (109) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-диметилпропил)-3-метилпиразол-4-ил] оксибензонитрил
- (110) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил] оксибензонитрил
- (111) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-этил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил] оксибензонитрил
- (112) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (113) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (114) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (115) 2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
- (116) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
- (117) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил] этанамин
- (118) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил] этанамин
- (119) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
- (120) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил] этанамин
- (121) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
- (122) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
- (123) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
- (124) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
- (125) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
- (126) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин
- (127) 2-[6-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил] этанамин
- (128) [2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил] метанамин
- (129) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил] этанамин
- (130) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил] этанамин
- (131) 2-[6-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-3-ил] этанамин

- (132) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (133) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (134) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (135) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (136) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (137) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (138) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (139) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
- (140) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиримидин-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
- (141) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-карбонил)бензонитрил
- (142) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
- (143) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
- (144) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
- (145) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (146) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (147) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (148) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

(149) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

(150) 4-[5-(аминаметил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил.

[20] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов [1] - [19] или его фармацевтически приемлемую соль.

[21] Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении TRPC6 канала, содержащая соединение по любому из пунктов [1] - [19] или его фармацевтически приемлемую соль.

[22] Терапевтическое или профилактическое средство против нефротического синдрома, мембранозной нефропатии, острой почечной недостаточности, сепсиса, хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, легочной гипертензии, острого повреждения легких, сердечной недостаточности, злокачественных опухолей или мышечной дистрофии, содержащее соединение по любому из пунктов [1] - [19] или его фармацевтически приемлемую соль.

Преимущества, обеспечиваемые настоящим изобретением

В настоящем изобретении описано новое соединение или его фармацевтически приемлемая соль, обладающие ингибирующей активностью в отношении TRPC6 канала, а также фармацевтическая композиция и терапевтическое или профилактическое средство против заболеваний, ассоциированных с TRPC6.

Описание вариантов осуществления

Термины, использующиеся в настоящем тексте по отдельности или в комбинации, будут разъяснены ниже. Если не указано иное, определение каждого заместителя применимо к любому его расположению. Кроме того, комбинации заместителей и переменных являются разрешенными, только если такие комбинации дают химически устойчивые соединения. Когда заместитель сам замещен двумя или больше группами, эти группы могут располагаться у одного или у разных атомов углерода, при условии что формируется устойчивая структура.

В настоящем изобретении число, расположенное справа от атома углерода, обозначает число атомов углерода. Например, "C₁₋₆" означает "содержащий 1 - 6 атомов углерода." Например, "C₁₋₄ алкильная группа" означает алкильную группу, содержащую 1 - 4 атомов углерода. Число атомов углерода в других группах обозначается таким же образом. Иногда, например, в таком выражении как "(C₁₋₃ алкил)карбонильная группа", число атомов углерода C₁₋₃ означает число атомов углерода в C₁₋₃ алкиле в скобках, а атом

углерода в карбониле не учитывается. Число атомов углерода в подобных выражениях вычисляется аналогично. Если не указано особо, название заместителя дается в виде названия терминальной части функционального заместителя и затем названия функциональной группы, соединенной с точкой связывания.

В настоящем изобретении, "атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода.

В настоящем изобретении, "алкильная группа" означает насыщенную линейную или разветвленную алифатическую углеводородную группу и включает, например, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, н-бутильную группу, н-пентильную группу, н-гексильную группу, изопротильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, изопентильную группу, 2-метилбутильную группу, 3-метилбутильную группу, 1-этилпропильную группу, 1,1-диметилпропильную группу, 1,2-диметилпропильную группу, неопентильную группу, 4-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 1-метилпентильную группу, 3,3-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 1,2-диметилбутильную группу, 1,3-диметилбутильную группу, 2,3-диметилбутильную группу, 1-этилбутильную группу, 2-этилбутильную группу и т.п.

В настоящем изобретении, "циклоалкильная группа" означает насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую или полициклическую углеводородную группу и включает, например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу, циклооктильную группу и т.п.

В настоящем изобретении, "гетероциклоалкильная группа" означает насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое или полициклическое углеводородное кольцо, в котором один или больше атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из O, S и N, и включает, например, азиридино-группу, азетидино-группу, оксетанильную группу, морфолино-группу, тиоморфолино-группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, имидазолидинильную группу, пиразолидинильную группу, тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу и т.п.

В настоящем изобретении, термины "алкокси-группа", "циклоалкилокси-группа" и "гетероциклоалкилокси-группа" означают окси-группу, замещенную алкильной группой, циклоалкильной группой или гетероциклоалкильной группой.

В настоящем изобретении, термин "(алкокси)алкокси-группа" и "(карбоксии)алкокси-группа" означает алкокси-группу, замещенную алкокси-группой или карбоксии-группой. Например, "(C₁₋₃ алкокси)C₁₋₃ алкокси-группа" означает алкокси-группу, содержащую 1 - 3 атомов углерода, замещенную алкокси-группой, содержащей 1 - 3 атомов углерода.

В настоящем изобретении, "(алкокси)карбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную алкокси-группой. Например, "(C₁₋₃ алкокси)карбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную алкокси-группой, содержащей 1 - 3 атомов углерода.

В настоящем изобретении, термины "(алкил) амино-группа", "(циклоалкил) амино-группа" и "(гетероциклоалкил) амино-группа" означают амино-группу, замещенную одной алкильной группой, циклоалкильной группой и гетероциклоалкильной группой, соответственно. Например, "(C₃₋₈ гетероциклоалкил)амино-группа" означает амино-группу, замещенную 3-8-членной гетероциклоалкильной группой.

В настоящем изобретении, "ди(алкил)амино-группа" означает амино-группу, замещенную двумя одинаковыми или разными алкильными группами. Например, "ди(C₁₋₆ алкил)амино-группа" означает амино-группу, замещенную двумя одинаковыми или разными алкильными группами, содержащими 1 - 6 атомов углерода.

В настоящем изобретении, "(алкилкарбонил)амино-группа" означает амино-группу, замещенную одной алкилкарбонильной группой. Например, "(C₁₋₃ алкил)карбониламино-группа" означает амино-группу, замещенную одной (C₁₋₃ алкил)карбонильной группой.

В настоящем изобретении, "(алкиламино)карбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную алкиламино-группой. Аналогично, "ди(алкил)аминокарбонильная группа" означает карбонильную группу, замещенную ди(алкил)амино-группой.

В настоящем изобретении, термины "алкоксиалкильная группа", "алкоксикарбонилалкильная группа", "ди(алкил)аминоалкильная группа", "гидроксиалкильная группа" и "карбоксииалкильная группа" означают алкильную группу, замещенную алкокси-группой, алкоксикарбонильной группой, ди(алкил)амино-группой, гидрокси-группой и карбоксии-группой, соответственно. Кроме того, "ди(алкил)аминокарбонилметильная группа" означает метильную группу, замещенную ди(алкил)аминокарбонильной группой.

В настоящем изобретении, "алкиленовая группа" означает двухвалентную группу, образованную путем удаления одного атома водорода в любом положении "алкильной

группы", и включает, например, метиленовую группу, этиленовую группу, н-пропиленовую группу, изопропиленовую группу, н-бутиленовую группу, изобутиленовую группу, н-пентиленовую группу, н-гексиленовую группу и т.п.

В настоящем изобретении, "циклоалкиленовая группа" означает двухвалентную группу, образованную путем удаления одного атома водорода в любом положении "циклоалкильной группы", и включает, например, циклопропиленовую группу, циклобутиленовую группу, циклогексиленовую группу и т.п.

В настоящем изобретении, "гетероциклоалкиленовая группа" означает двухвалентную группу, образованную путем удаления одного атома водорода в любом положении "гетероциклоалкильной группы".

В настоящем изобретении, "необязательно замещенная C₁₋₃ алкильная группа" представляет собой алкильную группу, содержащую 1 - 3 атомов углерода, которая может иметь один или больше заместителей в подходящих положениях. Когда присутствует несколько заместителей, каждый заместитель может быть одинаковым или разным. Другие такие термины имеют аналогичное значение.

В настоящем изобретении, "арильная группа" означает моноциклическую или бициклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 6 - 10 атомов углерода, и включает, например, фенильную группу, нафтильную группу, инденильную группу, азуленильную группу и т.п. "Арильное кольцо" означает циклическую часть арильной группы.

В настоящем изобретении, "гетероарильная группа" означает 5-10-членную моноциклическую или бициклическую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1 - 5 гетероатомов, выбранных из O, S и N. Гетероарильная группа включает пиридинильную группу, пирозинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, фурильную группу, тиенильную группу, изооксазолильную группу, изотиазолильную группу, бензофуранильную группу, бензотиенильную группу, бензотиазолильную группу, бензоимидазолильную группу, бензоксазолильную группу, пиранильную группу, пиразолильную группу, имидазолильную группу, оксазолильную группу, тиазолильную группу, триазинильную группу, триазолильную группу, бензоксазолильную группу, бензоизооксазолильную группу и т.п. "Гетероарильное кольцо" означает циклическую часть гетероарильной группы. "Азот-содержащее гетероарильное кольцо" означает гетероарильное кольцо, содержащее один или больше атомов N в кольце.

В формуле (I), X^1 , X^2 и X^3 независимо представляют собой СН, N или СУ, и по меньшей мере один из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой СН или СУ. Предпочтительно, X^1 , X^2 и X^3 представляют собой СН.

У представляет собой атом галогена или метильную группу.

В формуле (I), R^1 представляет собой циано-группу, атом фтора или атом хлора, и предпочтительно циано-группу или атом фтора.

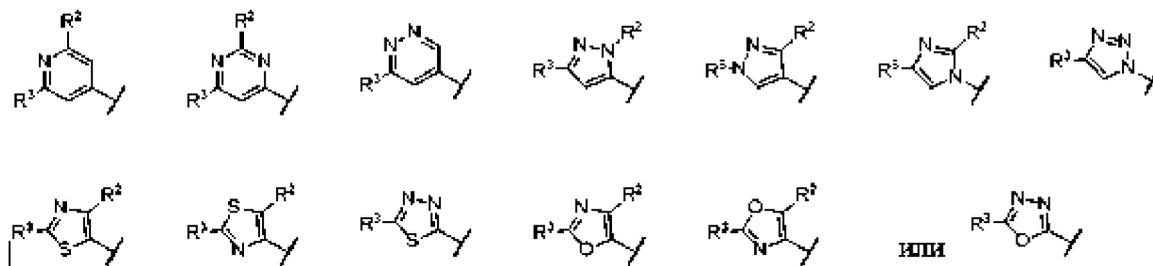
В формуле (I), линкер L^1 представляет собой -O-, -S-, -SO-, -CH(R^{11})-, -C(=CH₂)-, -CO-, 1,1-циклопропилиденовую группу или -NR¹²-, предпочтительно, -O-, -S-, -CH(R^{11})-, -CO- или -NR¹²-, и более предпочтительно -O-, -CO- или -CH₂-.

R^{11} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или C₁₋₃ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 2 циано-группами.

R^{12} представляет собой атом водорода или C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена.

В формуле (I), Ar^1 представляет собой азот-содержащее гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 3 заместителями R^2 , и предпочтительно имеет изображенные ниже структуры.

Схема 4



R^2 независимо представляет собой атом галогена, циано-группу или C₁₋₄ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, предпочтительно C₁₋₄ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, и более предпочтительно – метильную группу. Когда R^2 и R^3 соединены с атомами, являющимися соседними в Ar^1 , R^2 и R^3 могут быть связаны через простую связь или -O- с образованием 5-7-членного кольца вместе с атомами в Ar^1 , с которыми они соединены.

В формуле (I), R^3 представляет собой атом водорода, атом галогена, амино-группу, циано-группу, карбокси-группу, (C₁₋₃ алкилкарбонил)амино-группу, (C₁₋₆ алкиламино)карбонильную группу, ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбонильную группу, (C₁₋₃ алкокси)карбонильную группу, (C₃₋₈ циклоалкил)амино-группу, (C₃₋₈

гетероциклоалкил)амино-группу, C_{3-8} циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C_{3-8} циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} .

R^{31} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, циклопропилиденовую группу, C_{3-8} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, оксетанилиденовую группу, C_{1-4} алкокси-группу или 3-8-членную циклоалкилокси-группу.

R^{32} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, ацетиламиногруппу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу, циано-группу, карбокси-группу, (C_{1-3} алкокси)карбонильную группу, (C_{1-3} алкил)сульфонильную группу, карбоксамидную группу или бензилокси-группу.

В формуле (I), предпочтительный R^3 представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C_{3-8} циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} .

Предпочтительный R^{31} представляет собой атом галогена, циклопропилиденовую группу или C_{1-4} алкокси-группу.

Предпочтительный R^{32} представляет собой атом галогена, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу или циано-группу.

В формуле (I), Ar^2 представляет собой арильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 , или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 , предпочтительно – гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 , и более предпочтительно – пиридиновое кольцо или пиримидиновое кольцо, замещенное как в изображенных ниже структурах.

Схема 5



R^4 независимо или представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, карбоксигруппу, цианогруппу, цианометильную группу, аминогруппу, ди(C_{1-3} алкил)аминогруппу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или C_{1-3} алкоксигруппу.

В формуле (I), L^2 представляет собой простую связь, C_{1-6} алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , C_{3-8} циклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , или 4-8-членную гетероциклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} . L^2 может быть связан по любому положению с Ar^2 или $-NR^7R^8$, которые расположены на любом из его концов. Один sp^3 атом углерода в любом положении L^2 может быть заменен на $-O-$ или $-NR^{22}-$. Предпочтительный L^2 представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 2 заместителями R^{21} , и более предпочтительно $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

R^{21} независимо представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, оксогруппу, цианогруппу, 1,1-циклопропилиденовую группу, оксетанилиденовую группу, карбоксигруппу, карбоксамидную группу, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{3-8} циклоалкильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, (C_{1-3} алкокси) C_{1-3} алкильную группу, (C_{1-3} алкокси) C_{1-3} алкоксигруппу, (гидрокси) C_{1-6} алкильную группу, (карбокси) C_{1-3} алкильную группу, (карбокси) C_{1-3} алкоксигруппу, (C_{1-3} алкокси)карбонильную группу, (C_{1-3} алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу, (C_{1-6} алкиламино)карбонильную группу, ди(C_{1-3} алкил) аминикарбонильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или феноксигруппу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена. Предпочтительный R^{21} представляет собой атом галогена, гидроксигруппу, оксогруппу, оксетанилиденовую группу или C_{1-6}

алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, и более предпочительно – представляет собой атом галогена или гидроксигруппу.

R^{22} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу.

L^2 и R^7 могут быть связаны через простую связь, $-O-$, $-S(=O)_n-$ или $-NR^{23}$, формируя 4-8-членное кольцо, содержащее атом азота, к которому присоединены L^2 и R^7 , и данное кольцо необязательно замещено 1 - 3 атомами галогена или 1 - 2 гидроксигруппами, где n представляет собой целое число от 0 до 2.

R^{23} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу.

Когда L^2 и R^4 соединены с атомами, являющимися соседними в Ar^2 , они могут быть соединены через простую связь или $-O-$ с образованием 5-8-членного кольца вместе с атомами из Ar^2 , с которыми они соединены.

В формуле (I), R^7 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу, и более предпочительно – атом водорода. R^7 и атом в Ar^2 могут быть связаны через простую связь с образованием 5-8-членного кольца.

В формуле (I), R^8 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, адамантильную группу, C_{1-6} циклоалкильную группу, цианометильную группу, оксетанильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино)карбонилметильную группу, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилметильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино) C_{1-8} алкильную группу, ди(C_{1-3} алкил)амино C_{1-8} алкильную группу, (гидрокси) C_{1-8} алкильную группу, (карбоксо) C_{1-3} алкильную группу, $(C_{1-3}$ алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу или $(C_{1-3}$ алкокси) C_{1-3} алкильную группу. Более предпочтительный R^8 представляет собой атом водорода.

R^7 и R^8 могут быть соединены между собой через простую связь, $-O-$, $-S(=O)_m-$ или $-NR^{41}$ с образованием 3-8-членного кольца, и, кроме того, данное кольцо может быть необязательно замещено амино-группой, оксо-группой или C_{1-3} алкильной группой, где m представляет собой целое число от 0 до 2.

R^{41} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу.

Из числа соединений по настоящему изобретению, предпочтительной является следующая группа соединений, а именно группа соединений формулы (I),

где

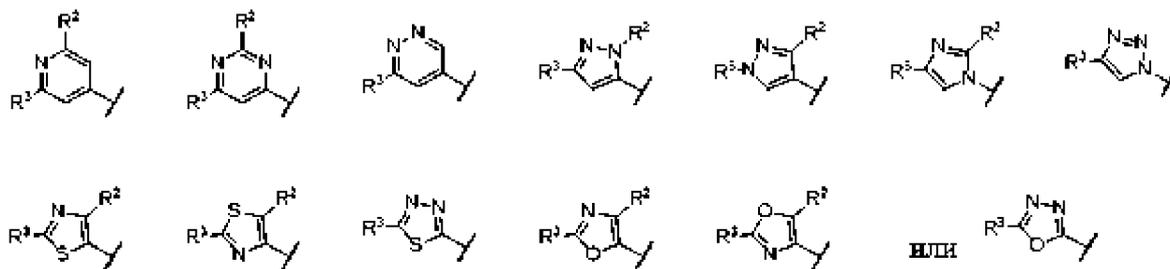
X^1 , X^2 и X^3 представляют собой CH ,

R^1 представляет собой циано-группу или атом фтора,

линкер L^1 представляет собой $-O-$, $-CO-$ или $-CH_2-$,

Ar^1 имеет изображенную ниже структуру,

Схема 6



R^2 представляет собой метильную группу,

R^3 представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C_{3-8} циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C_{1-6} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} .

R^{31} представляет собой атом галогена, циклопропилиденовую группу или C_{1-4} алкокси-группу, и

R^{32} представляет собой атом галогена, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу или циано-группу.

Ar^2 представляет собой пиридиновое кольцо или пиримидиновое кольцо, замещенное как в изображенных ниже структурах

Схема 7



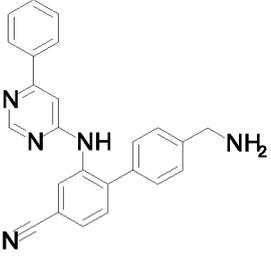
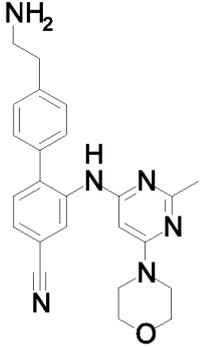
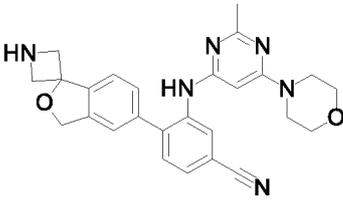
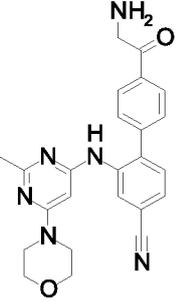
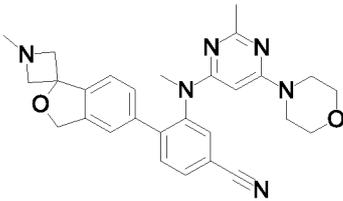
L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$,

R^7 представляет собой атом водорода, и

R^8 представляет собой атом водорода.

Частные примеры соединения формулы (I) включают соединения, приведенные ниже в Таблице 1.

Таблица 1-1

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1		4-[4-(аминометил)фенил]-3-[(6-фенилпиримидин-4-ил)амино]бензонитрил
2		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]бензонитрил
3		3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]-4-спиро[3H-2-бензофуран-1,3'-азетидин]-5-илбензонитрил
4		4-[4-(2-аминоацетил)фенил]-3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]бензонитрил
5		3-[метил-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]-4-(1'-метилспиро[3H-2-бензофуран-1,3'-азетидин]-5-ил)бензонитрил

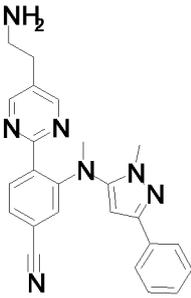
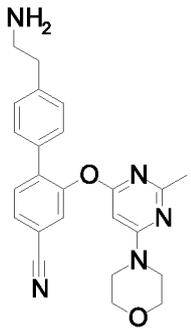
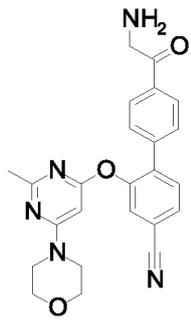
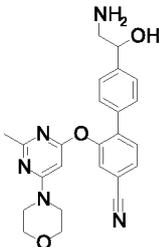
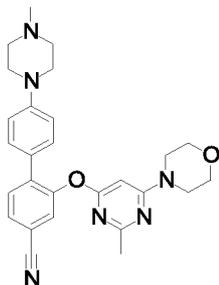
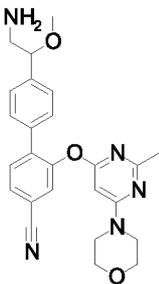
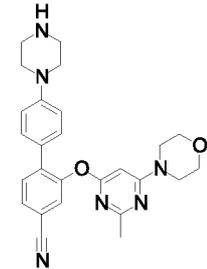
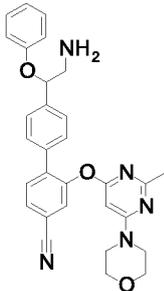
Соед-е	Структурная формула	Название соединения
6		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]бензонитрил
7		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
8		4-[4-(2-аминоацетил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-2

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
9		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил
10		3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)окси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензонитрил
11		4-[4-(2-амино-1-метоксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил
12		3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)окси-4-(4-пиперазин-1-ил)фенил)бензонитрил
13		4-[4-(2-амино-1-феноксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил

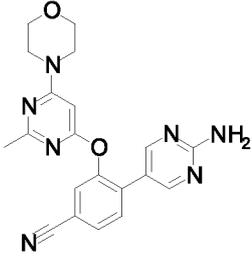
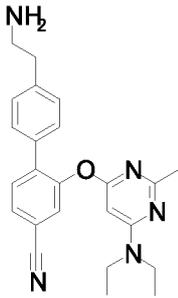
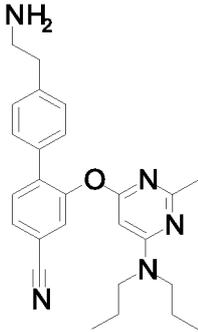
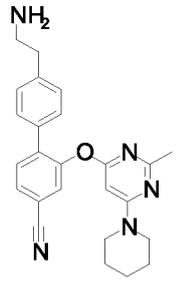
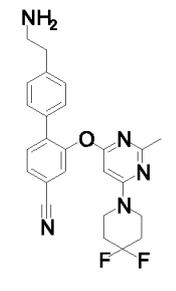
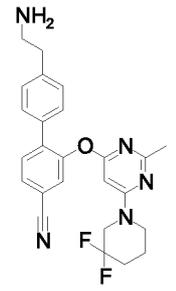
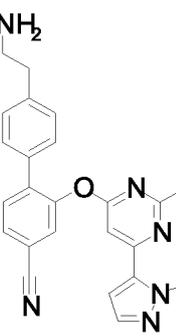
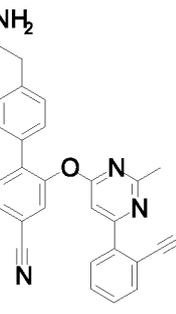
14		4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
15		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(диэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
16		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6(дипропиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-3

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
17		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
18		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпириимидин-4-ил]оксибензонитрил
19		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпириимидин-4-ил]оксибензонитрил
20		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(2-метилпиразол-3-ил)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
21		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпириимидин-4-ил]оксибензонитрил

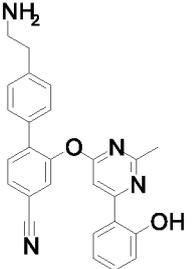
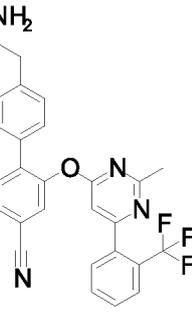
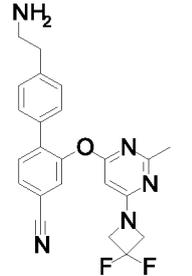
22	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 3-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a methyl group at the 2-position and a 2-hydroxyphenyl group at the 6-position. The benzene ring also has a 4-(2-aminoethyl)phenyl group at the 4-position.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-гидроксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
23	 <p>The structure is similar to the one in row 22, but the pyrimidine ring has a methyl group at the 2-position and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at the 6-position. The trifluoromethyl group is represented as a carbon atom bonded to three fluorine atoms.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-[2-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
24	 <p>The structure is similar to the one in row 22, but the pyrimidine ring has a methyl group at the 2-position and a 3,3-difluoroazetidin-1-yl group at the 6-position. The azetidine ring is a four-membered ring with one nitrogen atom and two fluorine atoms on the carbon atom adjacent to the nitrogen.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-4

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
25		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
26		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
27		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(азепан-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
28		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1-метилпиррол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
29		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1-метилпиррол-3-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

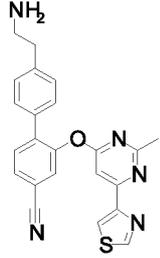
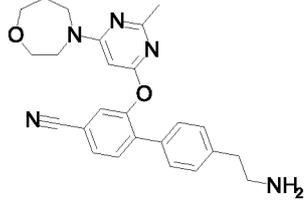
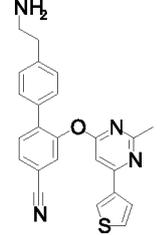
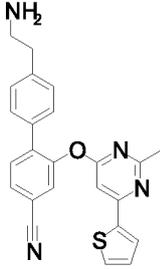
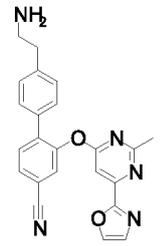
30		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-4-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
31		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
32		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-тиофен-3-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-5

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
33		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-тиофен-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
34		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

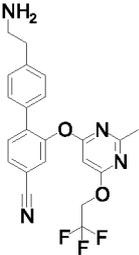
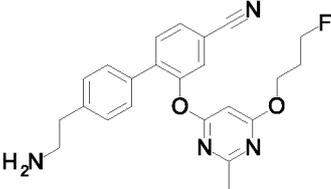
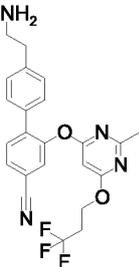
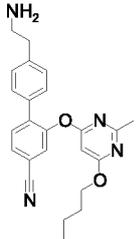
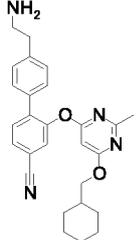
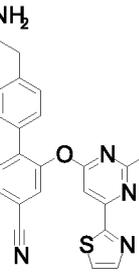
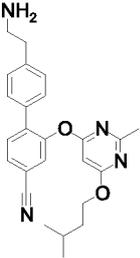
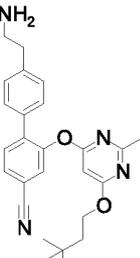
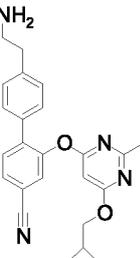
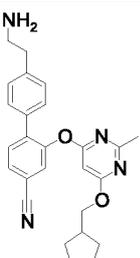
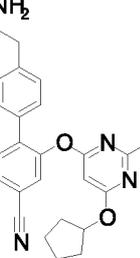
35		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
36		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3-фторпропокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
37		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
38		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-бутокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
39		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(циклогексилметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
40		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-6

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
41		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-(3-метилбутоксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил
42		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3,3-диметилбутоксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил
43		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(циклобутилметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
44		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(циклопентилметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
45		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-циклопентилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

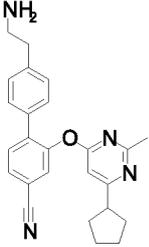
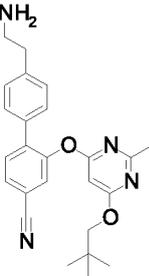
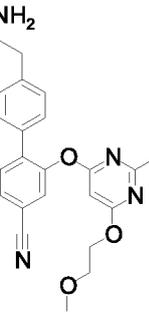
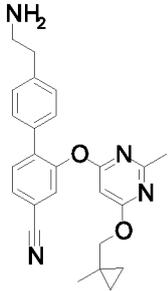
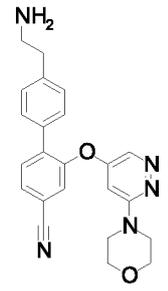
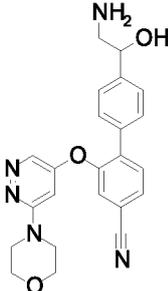
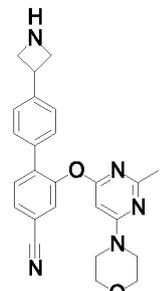
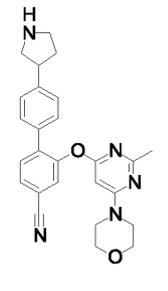
46	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an ether linkage (-O-) at the 3-position. The ether oxygen is connected to a 2-methyl-4-(cyclopentyl)pyrimidin-6-yl group. At the 4-position of the central benzene ring, there is a para-substituted phenyl ring with a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) at the 4-position.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
47	 <p>The structure is similar to compound 46, but the cyclopentyl group on the pyrimidine ring is replaced by a 2,2-dimethylpropoxy group (-OCH₂C(CH₃)₂CH₃).</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2,2-диметилпропокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
48	 <p>The structure is similar to compound 46, but the cyclopentyl group on the pyrimidine ring is replaced by a 2-methoxyethoxy group (-OCH₂CH₂OC(CH₃)₃).</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-7

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
49		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-6-[(1-метилциклопропил)метокси]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
50		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
51		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
52		4-[4-(азетидин-3-ил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
53		3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)окси-4-(4-пирролидин-3-илфенил)бензонитрил

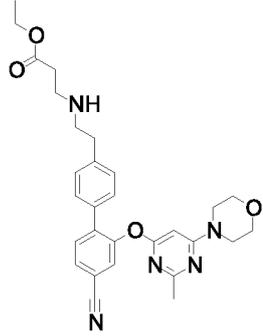
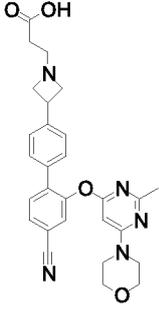
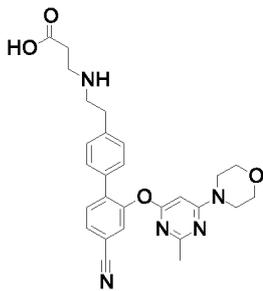
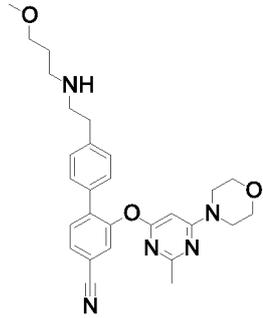
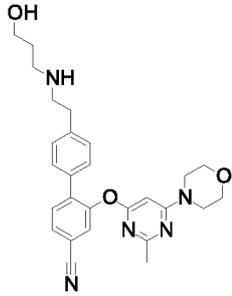
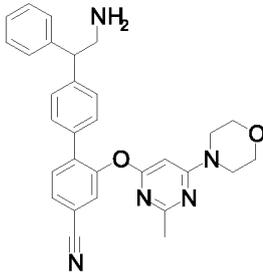
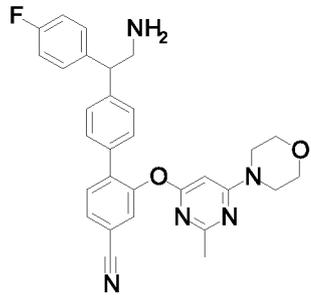
54	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-CN) at the para position and a phenoxy group at the other para position. This phenoxy group is linked to another benzene ring, which has a cyano group at the para position and a morpholine ring at the other para position. A third benzene ring is attached to the second benzene ring at its para position and has a cyano group at the para position. Finally, an ethylcarbamate group (-NH-CH2-CH2-C(=O)-O-CH2-CH3) is attached to the third benzene ring at its para position.</p>	этил 3-[2-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил]оксифенил]фенил]этиламино]пропаноат
55	 <p>The structure is similar to the one in row 54, but instead of an ethylcarbamate group, it features an azetidine ring (a four-membered ring with one nitrogen and one oxygen atom) attached to the third benzene ring at its para position. The azetidine ring is further substituted with a propanoic acid group (-CH2-CH2-COOH) at the 1-position.</p>	3-[3-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил]оксифенил]фенил]азетидин-1-ил]пропановая кислота
56	 <p>The structure is identical to the one in row 54, showing the ethylcarbamate group attached to the third benzene ring.</p>	3-[2-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил]оксифенил]фенил]этиламино]пропановая кислота

Таблица 1-8

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
57		4-[4-[2-(3-метоксипропиламино)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
58		4-[4-[2-(3-гидроксипропиламино)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
59		4-[4-(2-амино-1-фенилэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
60		4-[4-[2-амино-1-(4-фторфенил)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

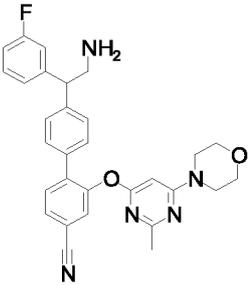
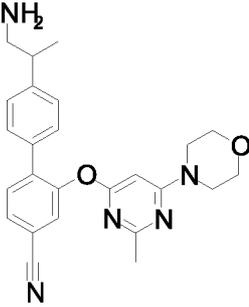
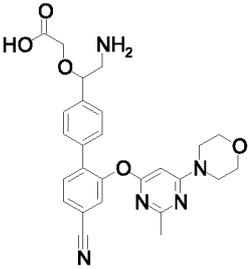
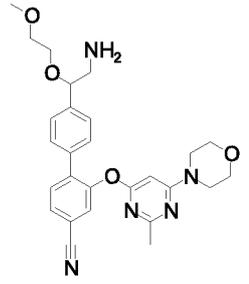
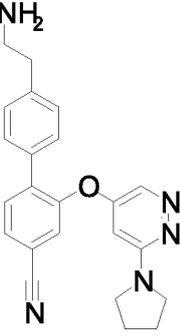
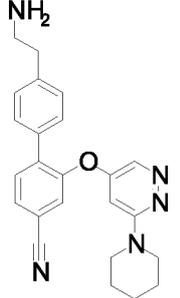
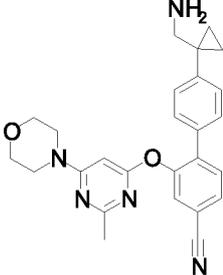
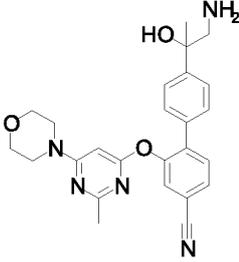
61		4-[4-[2-амино-1-(3-фторфенил)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
62		4-[4-(1-аминопропан-2-ил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
63		2-[2-амино-1-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксифенил]фенил]этокси]уксусная кислота
64		4-[4-[2-амино-1-(2-метоксиэтокси)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-9

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
65		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
66		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
67		4-[4-[1-(аминометил)циклопропил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
68		4-[4-(1-амино-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

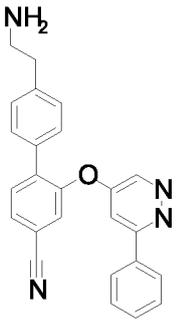
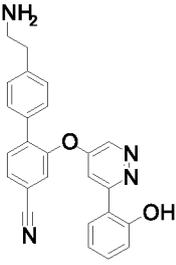
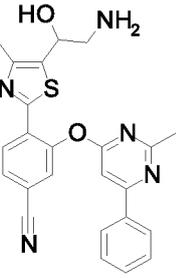
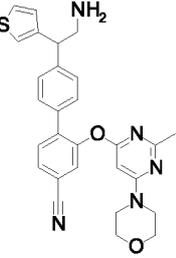
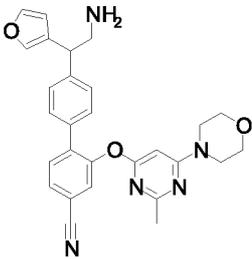
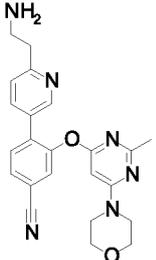
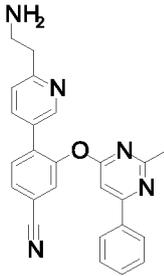
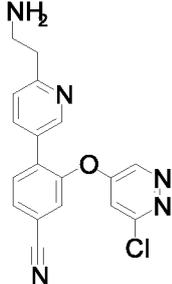
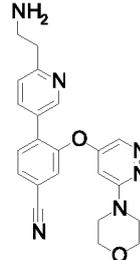
69	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 3-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridazine ring at its 4-position. The pyridazine ring has a phenyl group at its 6-position. The central benzene ring also has a 4-(2-aminoethyl)phenyl group at its 4-position.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
70	 <p>The structure is similar to compound 69, but the phenyl group on the pyridazine ring is replaced by a 2-hydroxyphenyl group.</p>	4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
71	 <p>The structure features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 3-position. The oxygen atom is linked to a pyrimidine ring at its 4-position. The pyrimidine ring has a methyl group at its 2-position and a phenyl group at its 6-position. The central benzene ring also has a 5-(2-amino-1-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl group at its 4-position.</p>	4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
72	 <p>The structure features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 3-position. The oxygen atom is linked to a pyrimidine ring at its 4-position. The pyrimidine ring has a methyl group at its 2-position and a morpholin-4-yl group at its 6-position. The central benzene ring also has a 4-(2-amino-1-thiophen-3-ylethyl)phenyl group at its 4-position.</p>	4-[4-(2-амино-1-тиофен-3-илэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-10

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
73		4-[4-[2-амино-1-(фуран-3-ил)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
74		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
75		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
76		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(6-хлорпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
77		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

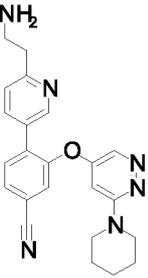
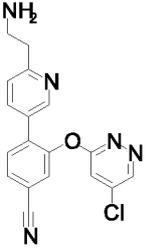
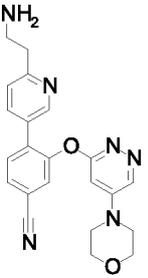
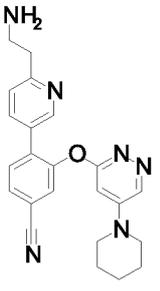
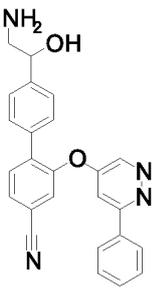
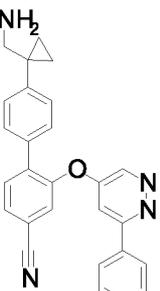
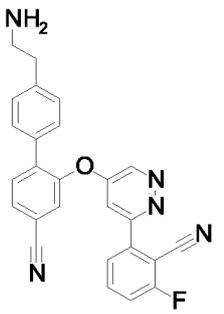
78	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 3-position and an ether linkage (-O-) at the 4-position. The ether oxygen connects to a pyridazin-4-yl ring, which has a piperidin-1-yl group at the 6-position. The benzene ring also has a 6-(2-aminoethyl)pyridin-3-yl group at the 1-position.</p>	4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
79	 <p>The structure is similar to 78, but the pyridazin-3-yl ring has a chlorine atom (-Cl) at the 5-position instead of a piperidin-1-yl group.</p>	4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(5-хлорпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
80	 <p>The structure is similar to 78, but the pyridazin-3-yl ring has a morpholin-4-yl group at the 5-position instead of a piperidin-1-yl group.</p>	4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(5-морфолин-4-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-11

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
81		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(5-пиперидин-1-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
82		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
83		4-[4-[1-(аминометил)циклопропил]фенил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
84		2-[5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]пиридазин-3-ил]-6-фторбензонитрил

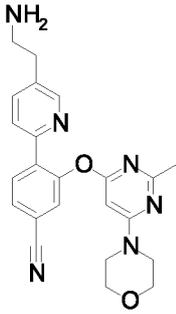
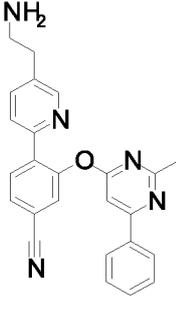
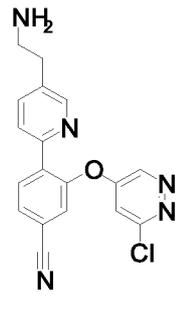
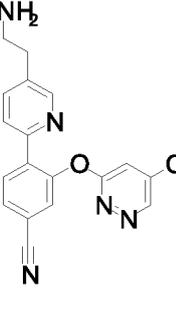
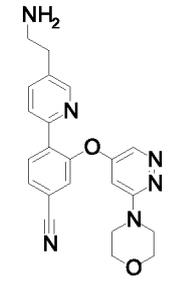
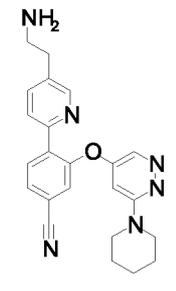
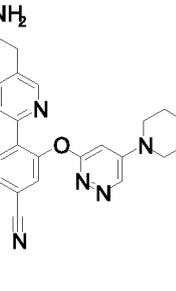
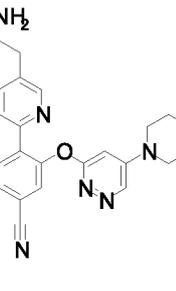
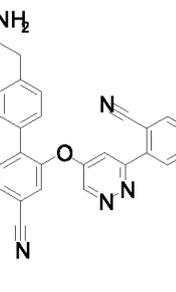
85		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил
86		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
87		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-хлорпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
88		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-хлорпиридазин-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-12

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
89		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
90		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
91		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
92		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-пиперидин-1-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
93		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-цианофенил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

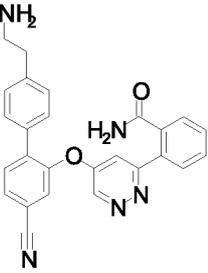
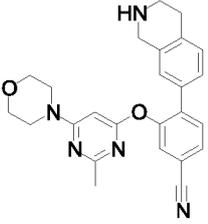
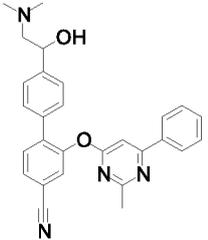
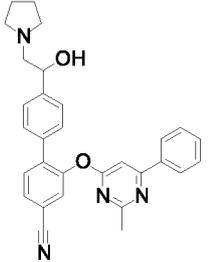
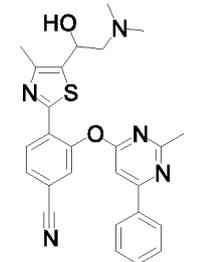
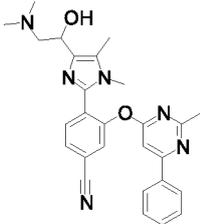
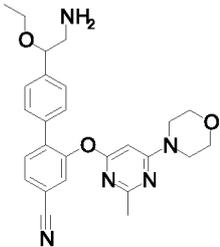
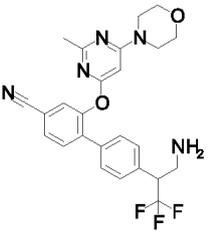
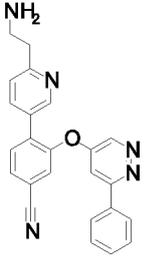
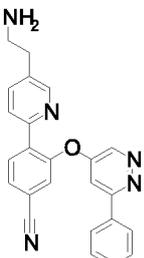
94		2-[5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]пиридазин-3-ил]бензамид
95		3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)окси-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)бензонитрил
96		4-[4-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]фенил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-13

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
97		4-[4-(1-гидрокси-2-пирролидин-1-илэтил)фенил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
98		4-[5-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

99		4-[4-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]-1,5-диметилимидазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
100		4-[4-(2-амино-1-этоксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
101		4-[4-(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
102		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
103		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

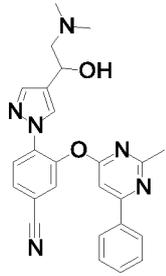
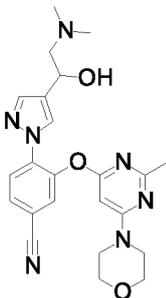
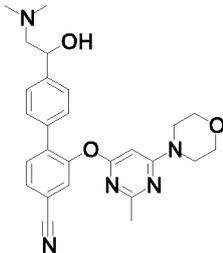
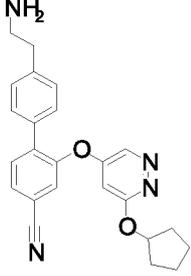
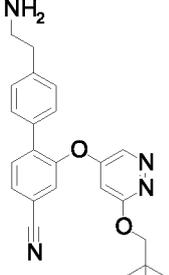
104		4-[4-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
-----	---	---

Таблица 1-14

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
105		4-[4-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
106		4-[4-[2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
107		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-циклопентилоксипиридазин-4-ил)оксибензонитрил
108		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2,2-диметилпропокси)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

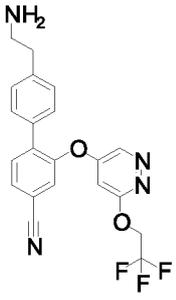
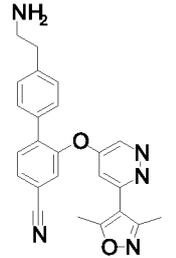
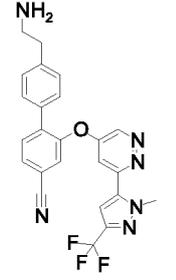
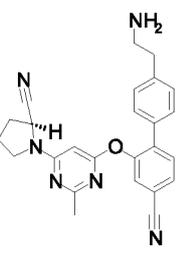
109		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)оксибензонитрил
110		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
111		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
112		(2S)-1-[6-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]-2-метилпиримидин-4-ил]пирролидин-2-карбонитрил

Таблица 1-15

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
113		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-морфолин-4-ил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
114		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пиридин-2-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
115		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
116		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-фторфенил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
117		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-[2-(трифторметокси)фенил]пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

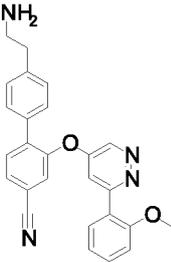
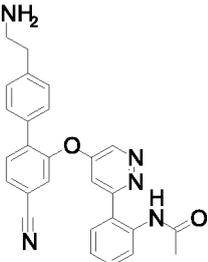
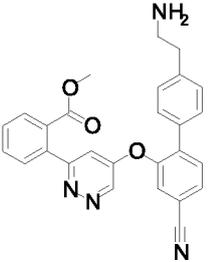
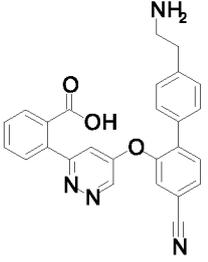
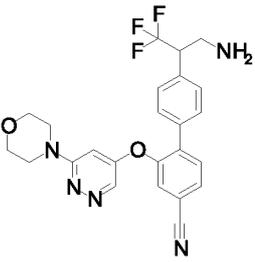
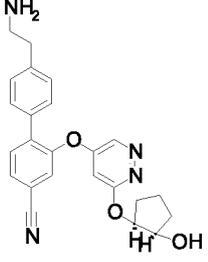
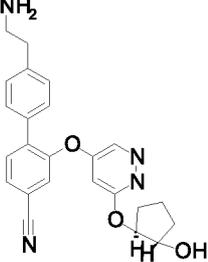
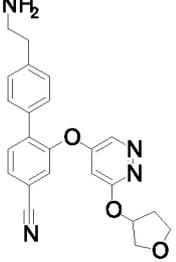
118		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-метоксифенил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
119		N-[2-[5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]пиридазин-3-ил]фенил]ацетамид
120		метил 2-[5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]пиридазин-3-ил]бензоат

Таблица 1-16

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
121		2-[5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]пиридазин-3-ил]бензойная кислота
122		4-[4-(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
123		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]оксипиридазин-4-ил]оксибензонитрил
124		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]оксипиридазин-4-ил]оксибензонитрил
125		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(оксолан-3-илокси)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

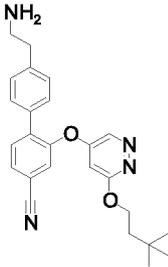
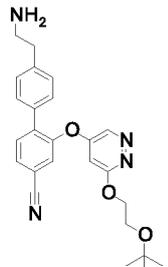
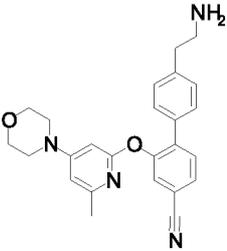
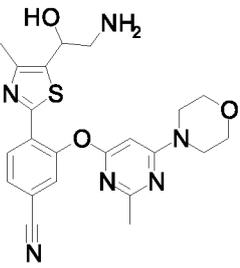
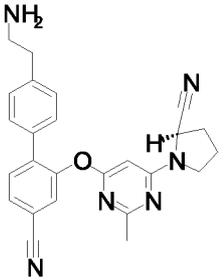
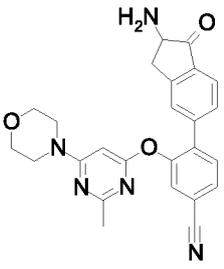
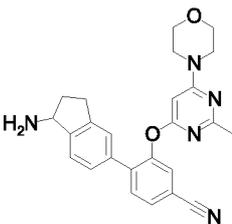
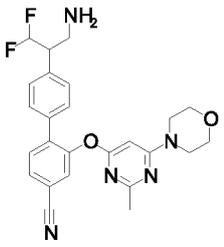
126		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(3,3-диметилбутоксипиридазин-4-ил)оксибензонитрил
127		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-[2-[(2-метилпропан-2-ил)окси]этоксипиридазин-4-ил]оксибензонитрил
128		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-метил-4-морфолин-4-илпиридин-2-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-17

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
129		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
130		(2R)-1-[6-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]-2-метилпиримидин-4-ил]пирролидин-2-карбонитрил
131		4-(2-амино-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
132		4-(1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
133		4-[4-(3-амино-1,1-дифторпропан-2-ил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

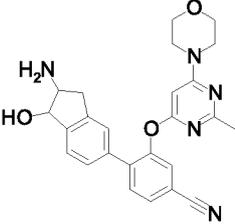
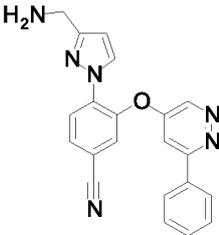
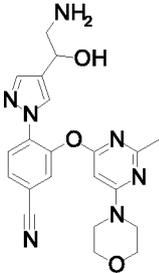
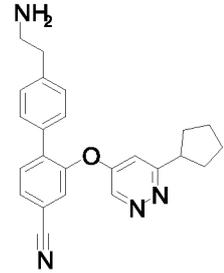
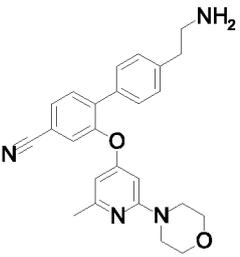
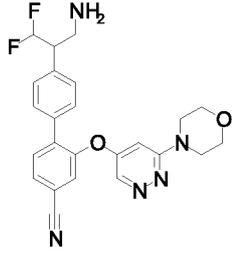
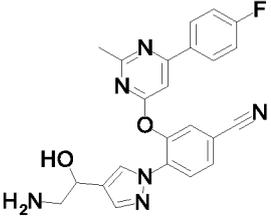
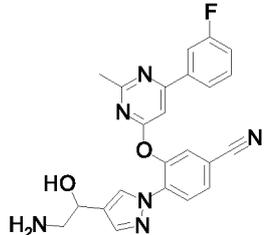
134	 <p>Chemical structure 134: 4-(2-amino-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a cyano group at the 1-position, a morpholinylpyrimidinyl group at the 3-position, and a 2-amino-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl group at the 4-position.</p>	4-(2-амино-1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
135	 <p>Chemical structure 135: 4-[3-(aminomethyl)pyrazol-1-yl]-3-(6-phenylpyridazin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a cyano group at the 1-position, a 6-phenylpyridazin-4-yl group at the 3-position, and a 3-(aminomethyl)pyrazol-1-yl group at the 4-position.</p>	4-[3-(аминометил)пирозол-1-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
136	 <p>Chemical structure 136: 4-[4-(2-amino-1-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl]-3-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a cyano group at the 1-position, a 2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl group at the 3-position, and a 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl group at the 4-position.</p>	4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пирозол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-18

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
137		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-циклопентилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
138		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
139		4-[4-(3-амино-1,1-дифторпропан-2-ил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
140		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[6-(4-фторфенил)-2-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
141		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[6-(3-фторфенил)-2-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

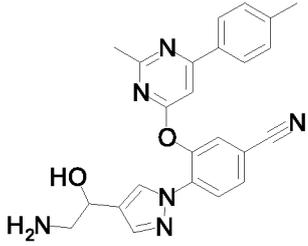
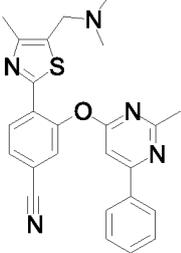
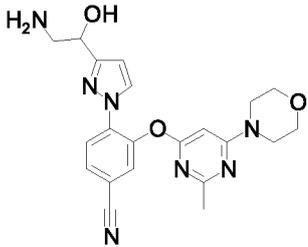
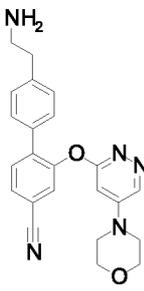
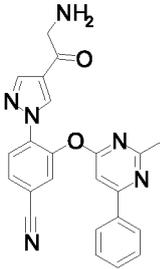
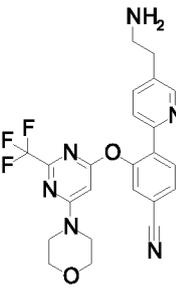
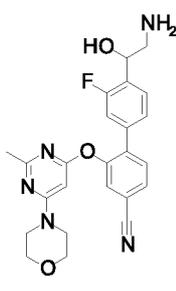
142		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(4-метилфенил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
143		4-[5-[(диметиламино)метил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
144		4-[3-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-19

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
145		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(5-морфолин-4-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
146		4-[4-(2-аминоацетил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
147		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[6-морфолин-4-ил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
148		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[6-морфолин-4-ил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
149		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-фторфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

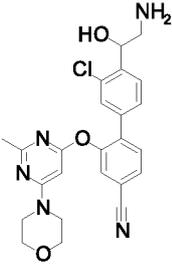
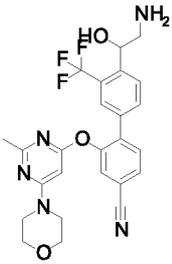
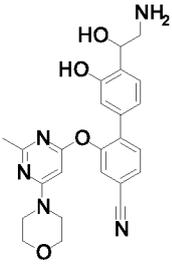
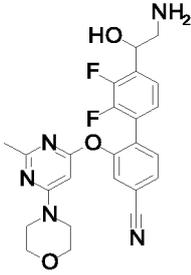
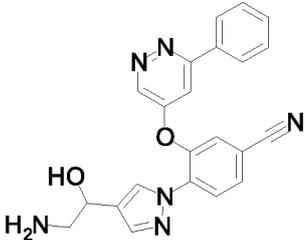
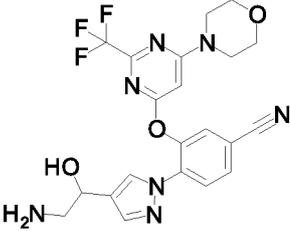
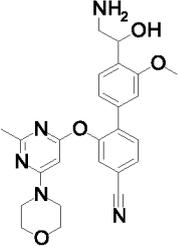
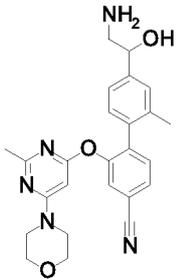
150	 <p>Chemical structure 150: 4-[4-(2-amino-1-hydroxyethyl)-3-chlorophenyl]-3-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a 2-amino-1-hydroxyethyl group at the 4-position, a chlorine atom at the 3-position, and a 4-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy group at the 1-position.</p>	4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-хлорфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
151	 <p>Chemical structure 151: 4-[4-(2-amino-1-hydroxyethyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a 2-amino-1-hydroxyethyl group at the 4-position, a trifluoromethyl group at the 3-position, and a 4-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy group at the 1-position.</p>	4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
152	 <p>Chemical structure 152: 4-[4-(2-amino-1-hydroxyethyl)-3,5-dihydroxyphenyl]-3-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxybenzotrile. The structure features a central benzene ring with a 2-amino-1-hydroxyethyl group at the 4-position, hydroxyl groups at the 3 and 5 positions, and a 4-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)oxy group at the 1-position.</p>	4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-гидроксифенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-20

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
153		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-2,3-дифторфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
154		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
155		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[6-морфолин-4-ил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
156		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-метоксифенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
157		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

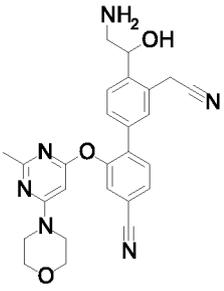
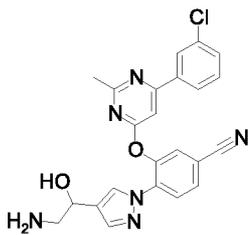
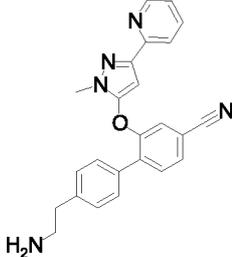
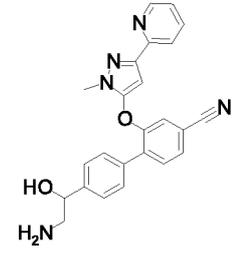
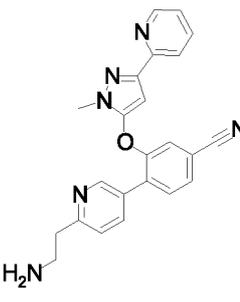
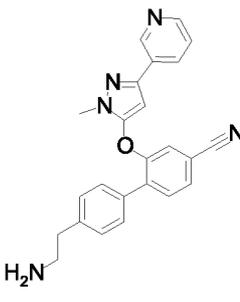
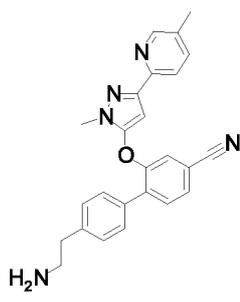
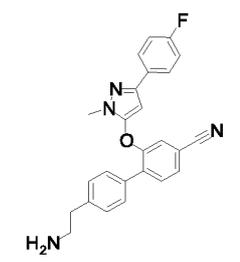
158		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-(цианометил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
159		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[6-(3-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
160		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-21

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
161		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
162		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
163		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-5-пиридин-3-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
164		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
165		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

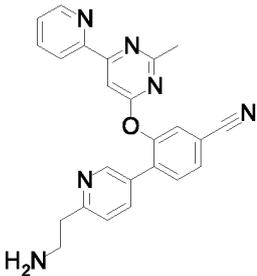
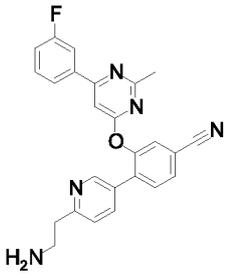
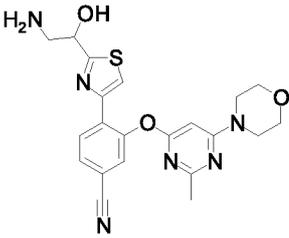
166		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
167		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[6-(3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
168		4-[2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-22

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
169		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)имидазол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил
170		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
171		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпириимидин-4-ил)оксибензонитрил
172		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
173		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
174		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

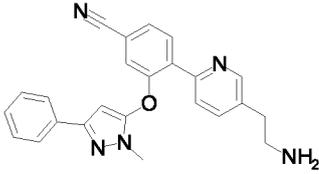
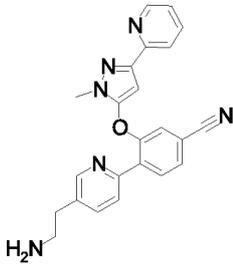
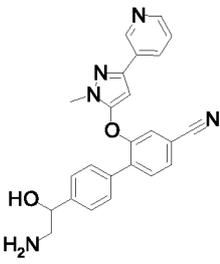
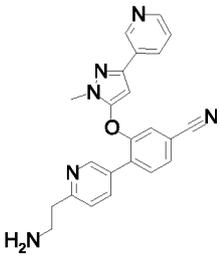
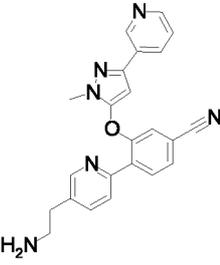
175		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
176		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-23

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
177		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(2-метил-5-пиридин-3-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
178		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-3-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
179		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-3-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

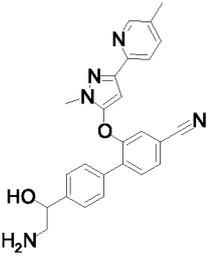
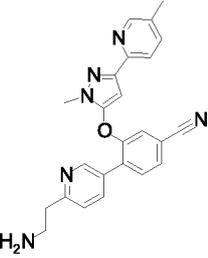
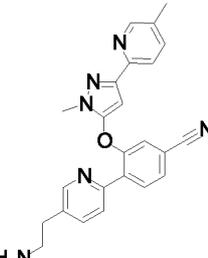
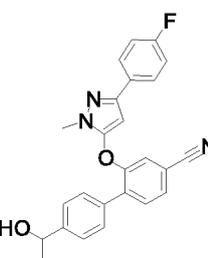
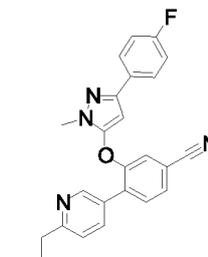
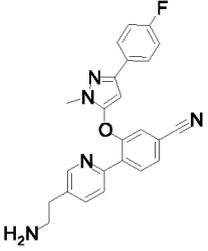
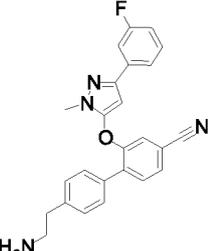
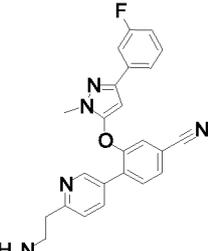
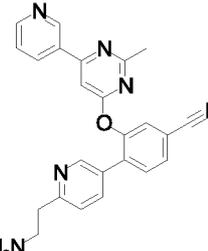
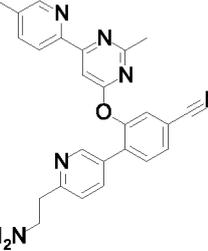
180		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
181		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
182		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
183		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
184		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-24

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
185		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
186		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
187		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
188		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-3-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
189		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[2-метил-6-(5-метилпиридин-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

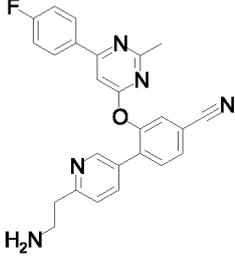
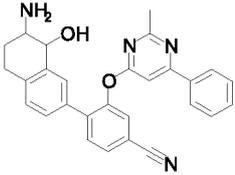
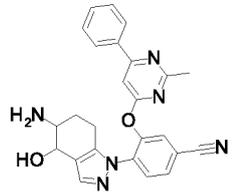
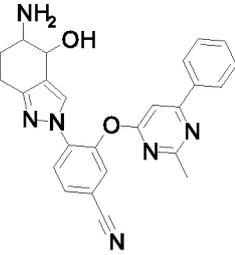
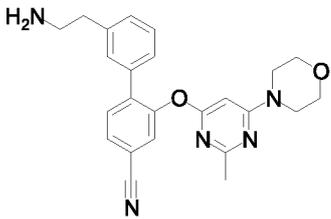
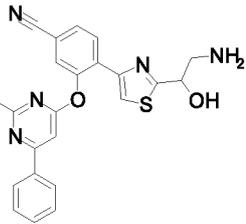
190		4-[6-(2-аминоэтил)пиримидин-3-ил]-3-[6-(4-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
191		4-(7-амино-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
192		4-(5-амино-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ил)-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-25

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
193		4-(5-амино-4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-2-ил)-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
194		4-[3-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
195		4-[2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

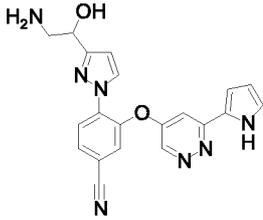
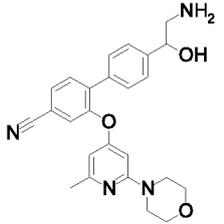
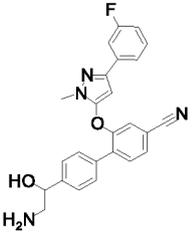
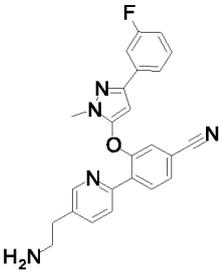
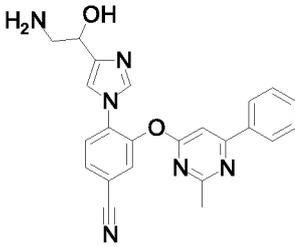
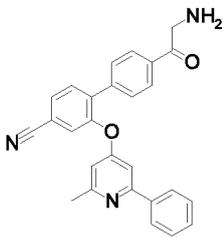
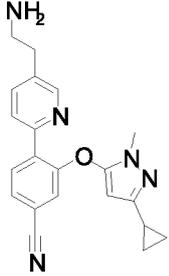
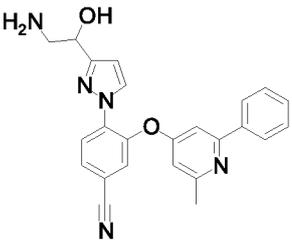
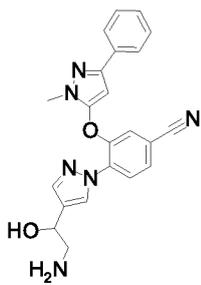
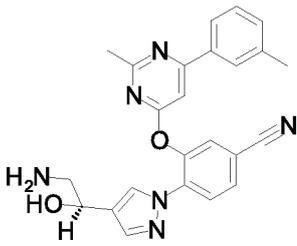
196		4-[3-(2-амино-1-гидроксиэтил) пиразол-1-ил]-3-[6-(1Н-пиррол-2-ил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
197		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил) фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
198		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил) фенил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
199		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
200		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил) имидазол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-26

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
201		4-[4-(2-аминоацетил)фенил]-3-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)оксибензонитрил
202		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
203		4-[3-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)оксибензонитрил
204		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
205		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

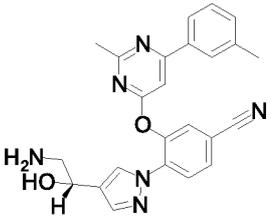
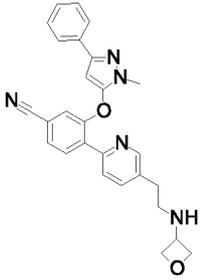
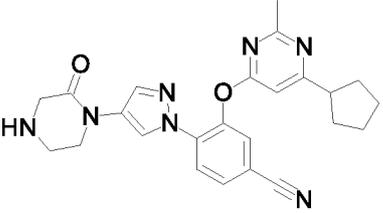
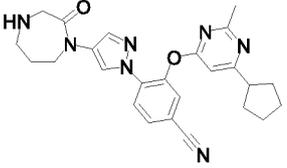
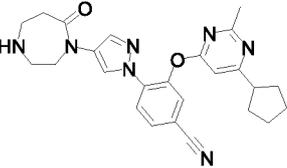
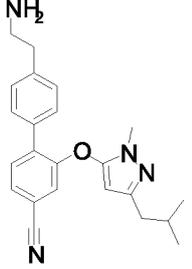
206		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
207		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[5-[2-(оксетан-3-иламино)этил]пиридин-2-ил]бензонитрил
208		3-(6-циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-оксопиперазин-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил

Таблица 1-27

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
209		3-(6-циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
210		3-(6-циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(7-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
211		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

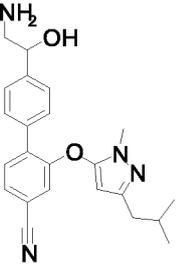
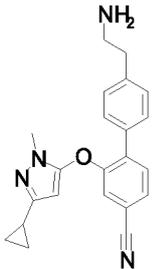
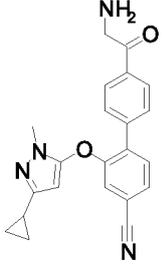
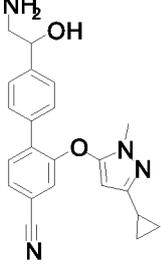
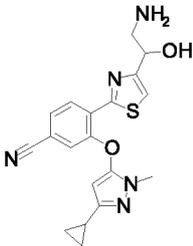
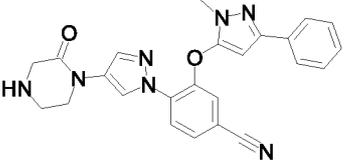
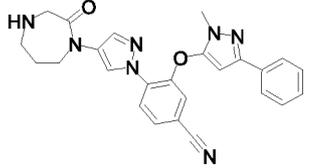
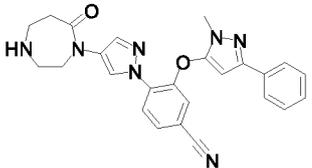
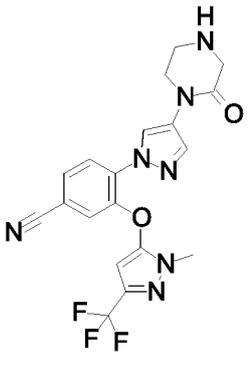
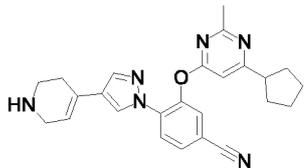
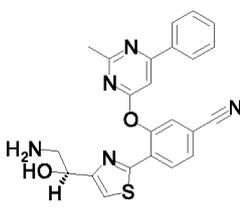
212		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
213		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
214		4-[4-(2-аминоацетил)фенил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
215		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
216		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-28

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
217		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(2-оксопиперазин-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
218		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(2-оксо-1,4-диазепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
219		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(7-оксо-1,4-диазепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
220		3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]окси-4-[4-(2-оксопиперазин-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
221		3-(6-циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил
222		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

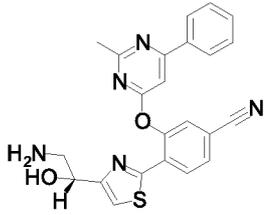
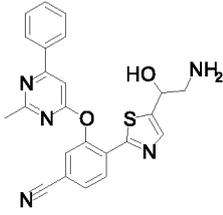
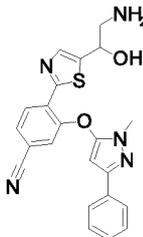
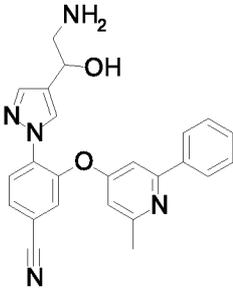
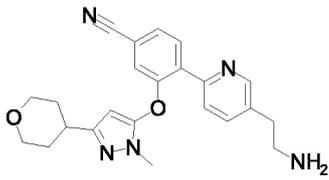
223		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
224		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-29

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
225		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
226		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиридин-4-ил)оксибензонитрил
227		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

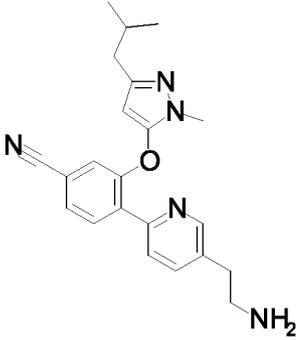
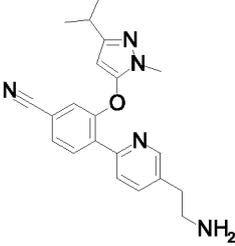
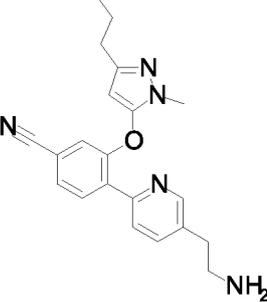
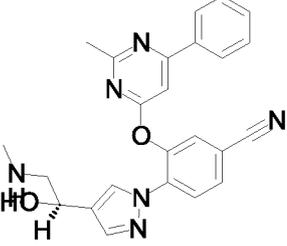
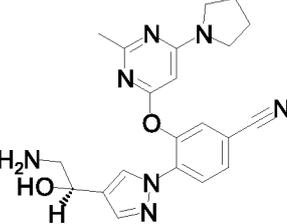
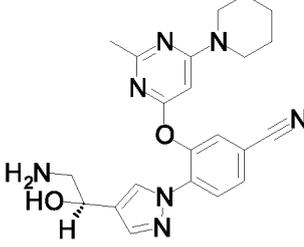
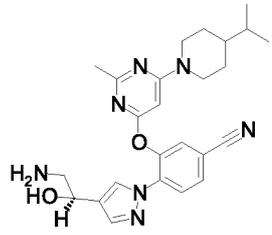
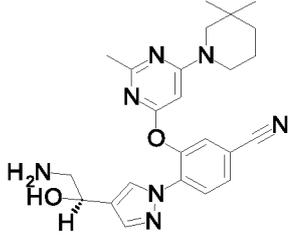
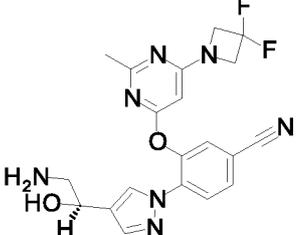
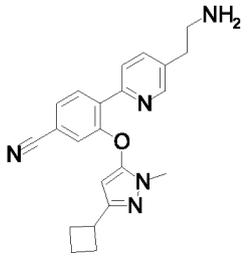
228		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
229		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
230		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
231		4-[4-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
232		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-30

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
233		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
234		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(4-пропан-2-илпиперидин-1-ил) пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
235		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[6-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-метилпириимидин-4-ил]оксибензонитрил
236		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-метилпириимидин-4-ил]оксибензонитрил
237		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

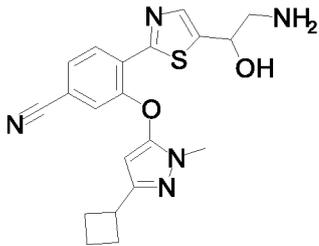
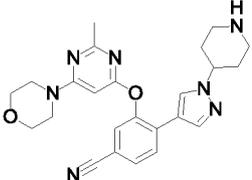
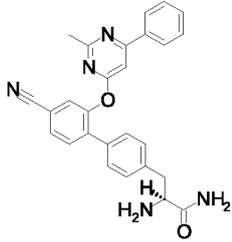
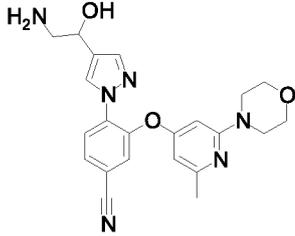
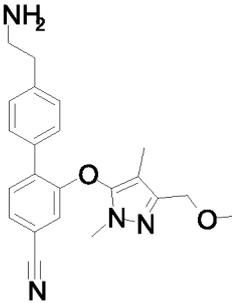
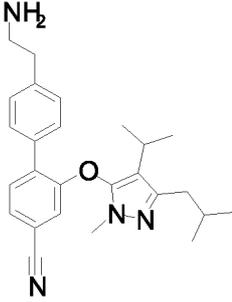
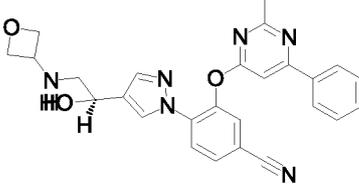
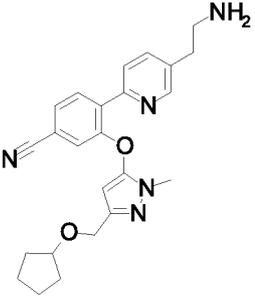
238		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
239		3-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)окси-4-(1-пиперидин-4-илпиразол-4-ил)бензонитрил
240		(2S)-2-амино-3-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-фенилпириимидин-4-ил)оксифенил]фенил]пропанамид

Таблица 1-31

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
241		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
242		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[5-(метоксиметил)-2,4-диметилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
243		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)-4-пропан-2-илпиразол-3-ил]оксибензонитрил
244		4-[4-[(1R)-1-гидрокси-2-(оксетан-3-иламино)этил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
245		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(циклопентилоксиметил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

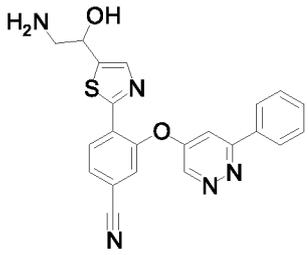
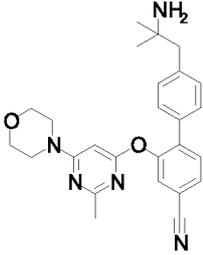
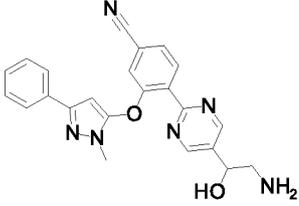
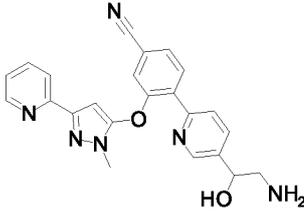
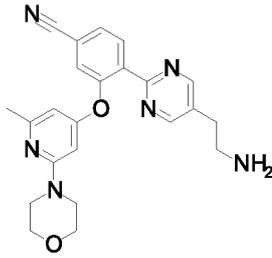
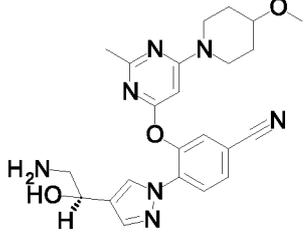
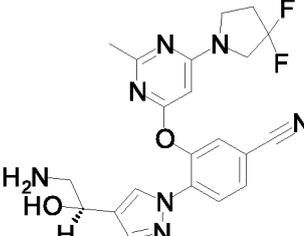
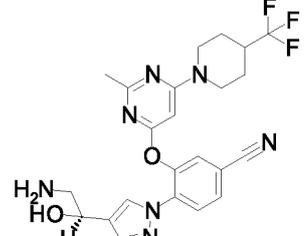
246	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridazine ring (6-phenylpyridazin-4-yl). At the 5-position of the benzene ring, there is a 1,3-thiazol-2-yl group. The 2-position of the thiazole ring is substituted with a 2-amino-1-hydroxyethyl group (-CH(OH)CH₂NH₂).</p>	4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
247	 <p>The structure features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is linked to a pyrimidine ring (2-methyl-6-morpholin-4-yl). At the 4-position of the benzene ring, there is a 4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl group. The 3-position of the benzene ring is linked to a pyrimidin-4-yl group.</p>	4-[4-(2-амино-2-метилпропил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
248	 <p>The structure consists of a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is linked to a pyrimidine ring (2-methyl-5-phenylpyrazol-3-yl). At the 5-position of the benzene ring, there is a pyrimidin-2-yl group. The 2-position of the pyrimidine ring is substituted with a 2-amino-1-hydroxyethyl group (-CH(OH)CH₂NH₂).</p>	4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-32

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
249		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил) пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
250		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
251		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
252		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
253		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил] пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

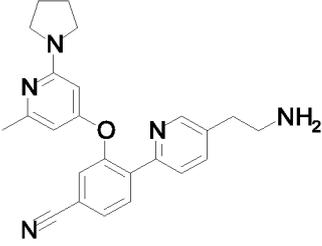
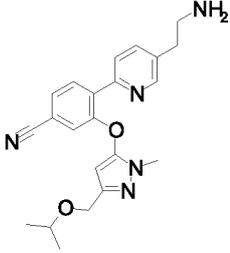
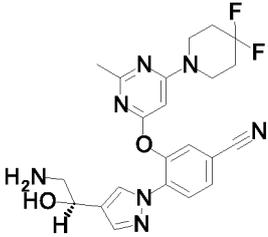
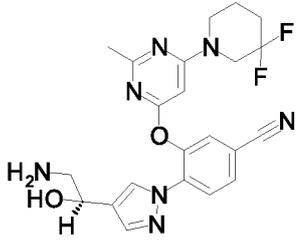
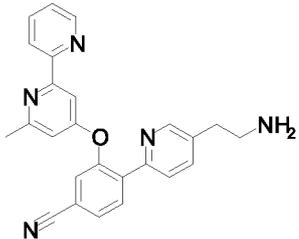
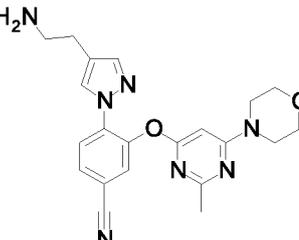
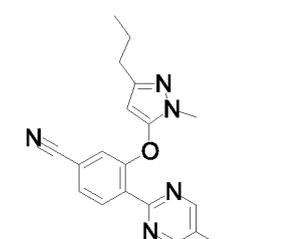
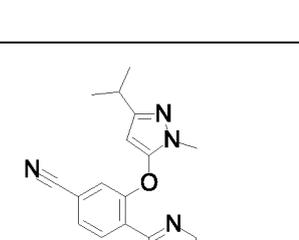
254		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
255		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(пропан-2-илоксиметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
256		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-33

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
257		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
258		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
259		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
260		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
261		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

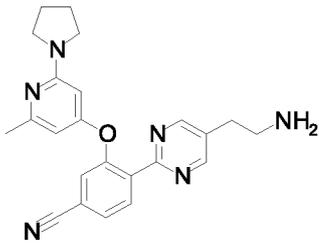
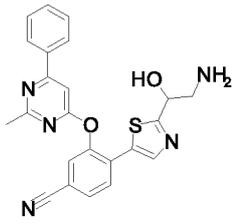
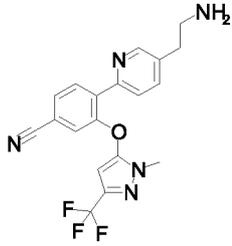
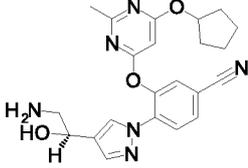
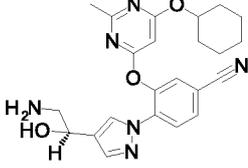
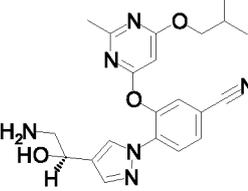
262		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
263		4-[2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
264		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

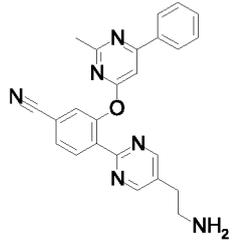
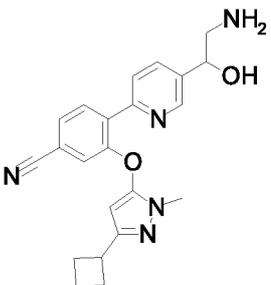
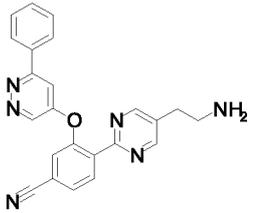
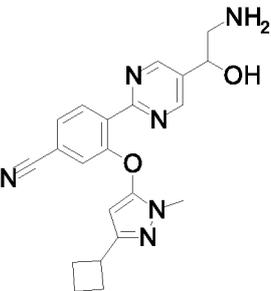
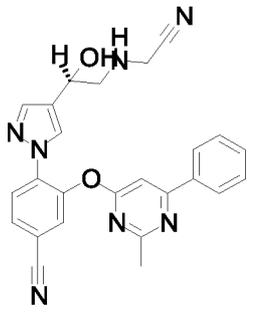
Таблица 1-34

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
265		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(6-циклопентилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
266		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(6-циклогексилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
267		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

268		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
269		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(6-циклобутилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
270		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(циклобутилметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
271		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
272		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-35

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
273		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
274		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

275		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
276		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
277		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
278		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
279		4-[4-[(1R)-2-(цианометиламино)-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

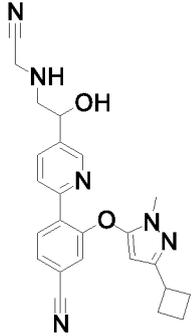
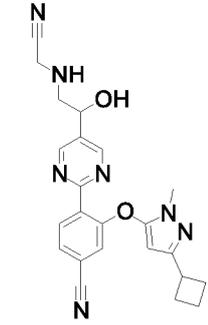
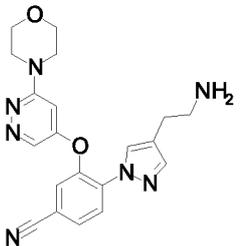
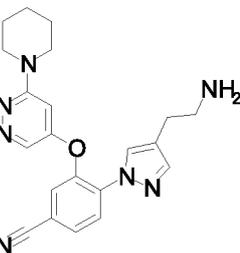
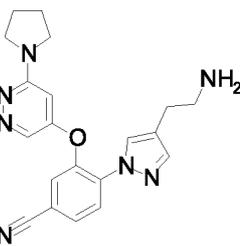
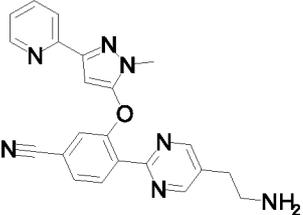
280	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted at the 4-position with a cyano group (-C≡N), at the 3-position with a pyridin-2-yl group, and at the 1-position with a 5-(2-(cyanomethylamino)-1-hydroxyethyl)oxy group. The pyridin-2-yl group is further substituted at its 5-position with a 3-(5-cyclobutyl-2-methylpyrazol-3-yl)oxy group.</p>	4-[5-[2-(цианометиламино)-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
-----	--	--

Таблица 1-36

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
281		4-[5-[2-(цианометиламино)-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
282		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
283		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
284		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
285		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

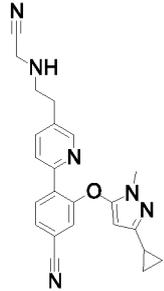
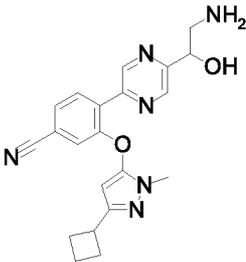
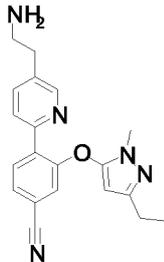
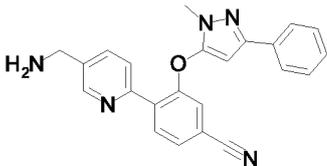
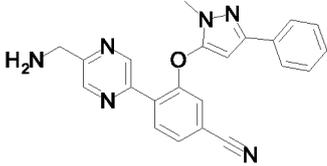
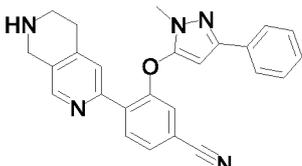
286		4-[5-[2-(цианометиламино)этил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
287		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
288		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-37

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
289		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
290		4-[5-(аминометил)пиразин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
291		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-(5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтилидин-3-ил)бензонитрил

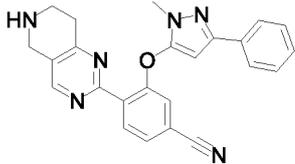
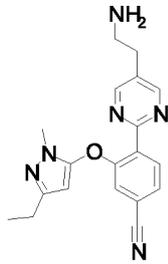
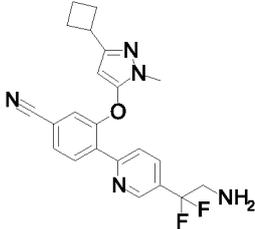
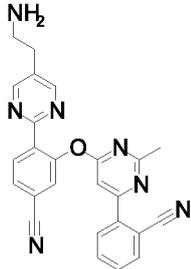
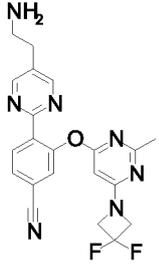
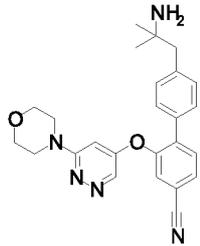
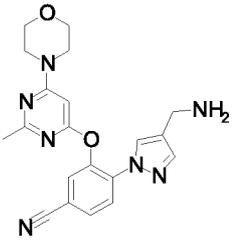
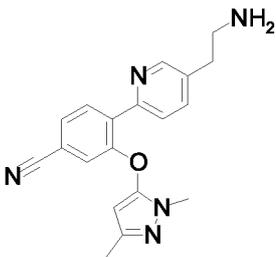
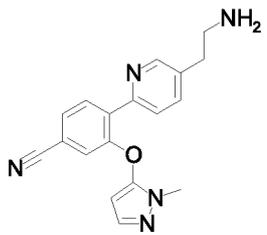
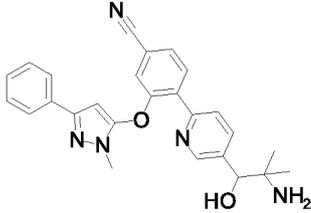
292		3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)бензонитрил
293		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
294		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
295		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
296		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-38

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
297		4-[4-(2-амино-2-метилпропил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
298		4-[4-(аминометил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
299		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
300		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
301		4-[5-(2-амино-1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

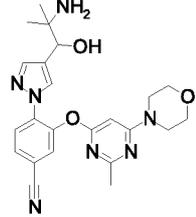
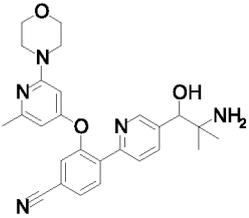
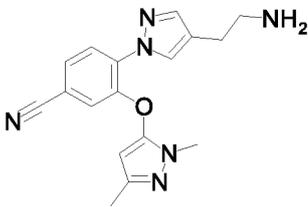
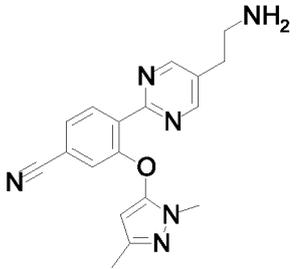
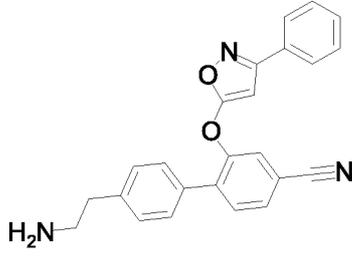
302		4-[4-(2-амино-1-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)оксибензонитрил
303		4-[5-(2-амино-1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
304		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-39

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
305		4-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
306		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)окси]бензонитрил

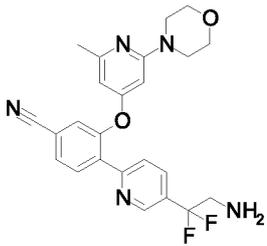
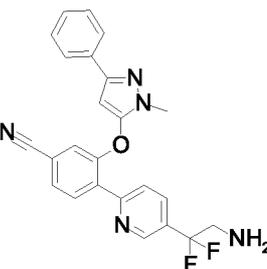
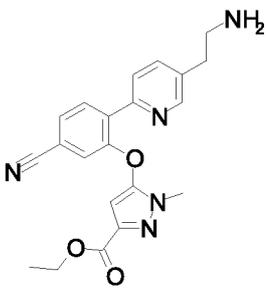
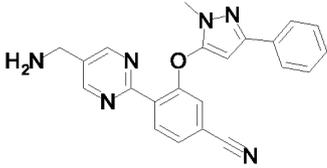
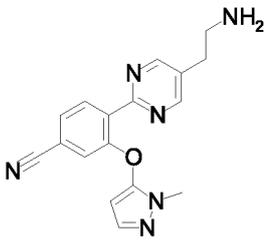
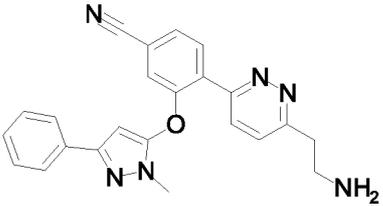
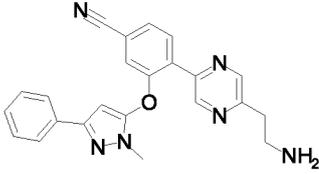
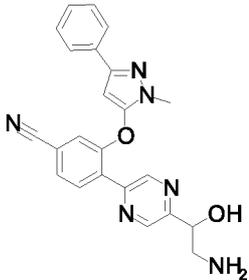
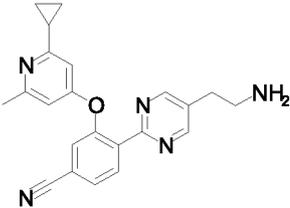
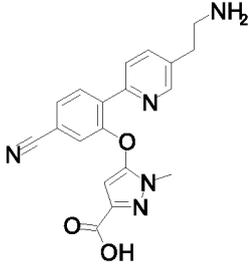
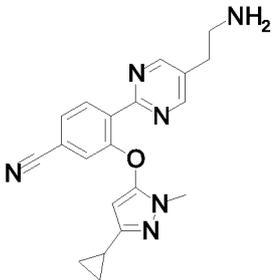
307		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
308		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
309		этил 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-1-метилпиразол-3-карбоксилат
310		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
311		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
312		4-[6-(2-аминоэтил)пиридазин-3-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-40

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
313		4-[5-(2-аминоэтил)пиразин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
314		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
315		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-циклопропил-6-метилпиридин-4-ил)оксибензонитрил
316		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислоты
317		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

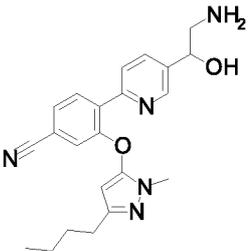
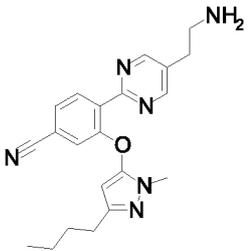
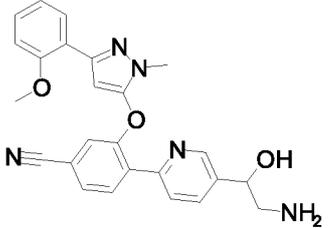
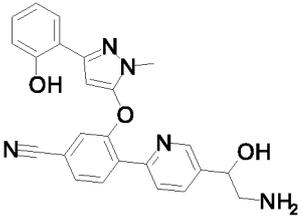
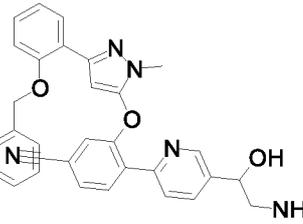
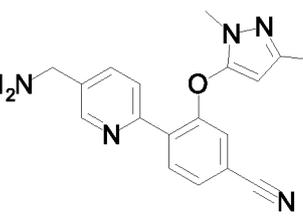
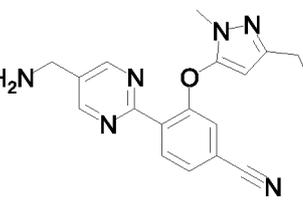
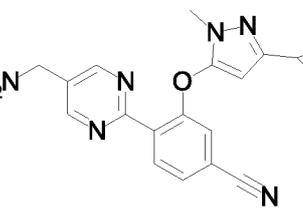
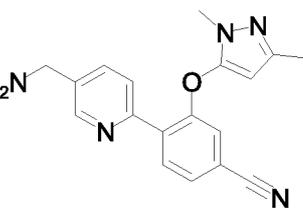
318		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил) пиридин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
319		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
320		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил) пиридин-2-ил]-3-[5-(2-метоксифенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-41

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
321		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(2-гидроксифенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
322		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-фенилметоксифенил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
323		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
324		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
325		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
326		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

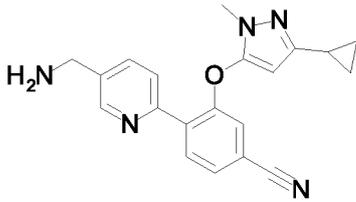
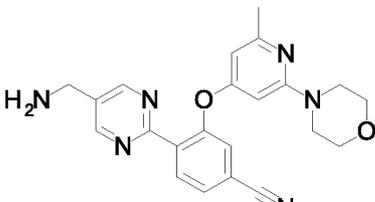
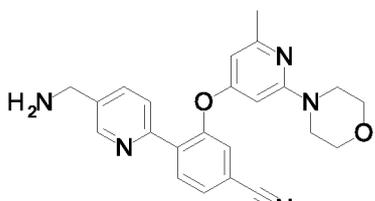
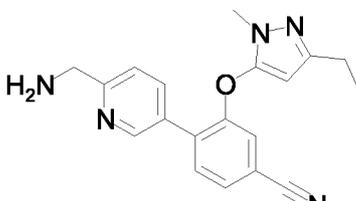
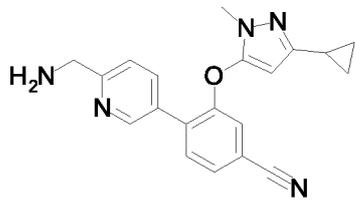
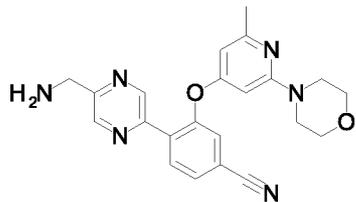
327		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
328		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-42

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
329		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
330		4-[6-(аминометил)пиридин-3-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
331		4-[6-(аминометил)пиридин-3-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
332		4-[5-(аминометил)пиразин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

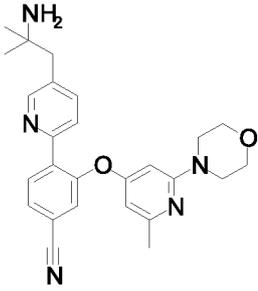
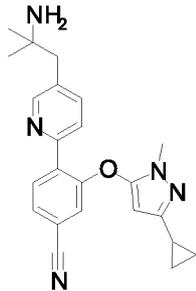
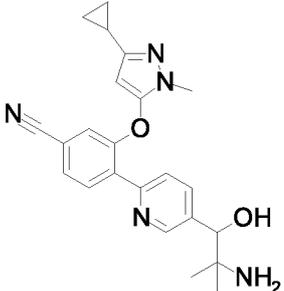
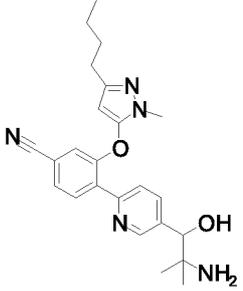
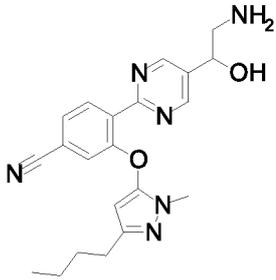
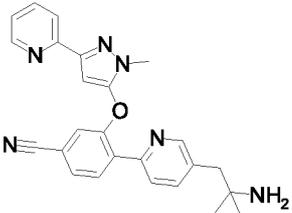
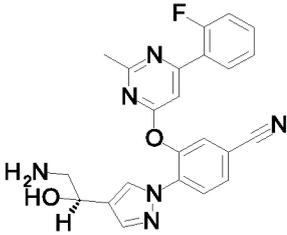
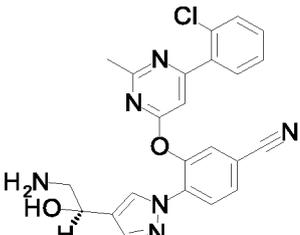
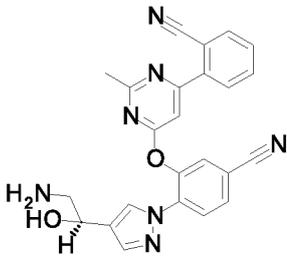
333		4-[5-(2-амино-2-метилпропил) пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
334		4-[5-(2-амино-2-метилпропил) пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
335		4-[5-(2-амино-1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
336		4-[5-(2-амино-1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-43

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
337		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
338		4-[5-(2-амино-2-метилпропил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
339		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
340		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
341		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

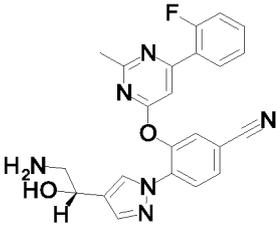
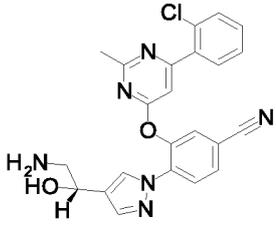
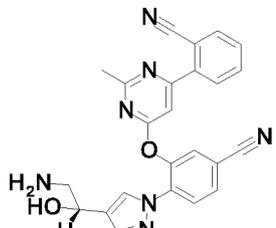
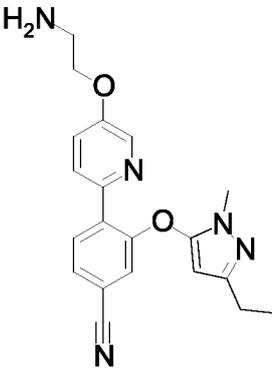
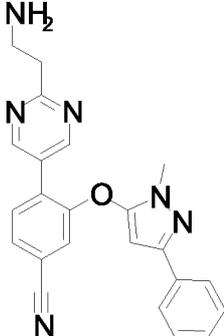
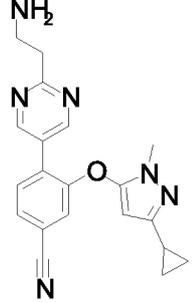
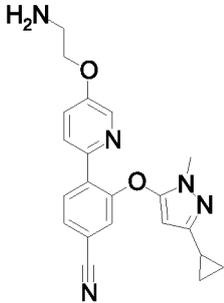
342		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
343		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
344		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-44

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
345	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position (position 1). At the other para position (position 4), there is a pyridin-2-yl ring connected via an oxygen atom. This pyridine ring has a 2-aminoethoxy group (-OCH₂CH₂NH₂) at its 5-position. At the meta position (position 3) of the benzene ring, there is another oxygen atom connected to a 5-ethyl-2-methylpyrazol-3-yl ring.</p>	4-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
346	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position (position 1). At the other para position (position 4), there is a pyrimidin-5-yl ring connected via an oxygen atom. This pyrimidine ring has a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) at its 2-position. At the meta position (position 3) of the benzene ring, there is another oxygen atom connected to a 2-methyl-5-phenylpyrazol-3-yl ring.</p>	4-[2-(2-аминоэтил)пиримидин-5-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
347	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position (position 1). At the other para position (position 4), there is a pyrimidin-5-yl ring connected via an oxygen atom. This pyrimidine ring has a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) at its 2-position. At the meta position (position 3) of the benzene ring, there is another oxygen atom connected to a 5-cyclopropyl-2-methylpyrazol-3-yl ring.</p>	4-[2-(2-аминоэтил)пиримидин-5-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
348	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position (position 1). At the other para position (position 4), there is a pyridin-2-yl ring connected via an oxygen atom. This pyridine ring has a 2-aminoethoxy group (-OCH₂CH₂NH₂) at its 5-position. At the meta position (position 3) of the benzene ring, there is another oxygen atom connected to a 5-cyclopropyl-2-methylpyrazol-3-yl ring.</p>	4-[5-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

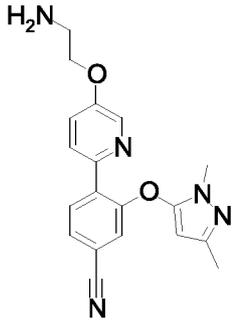
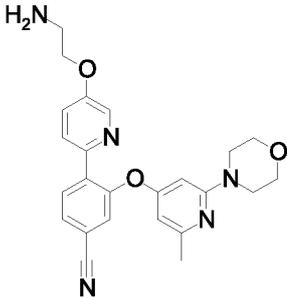
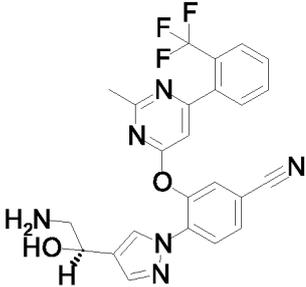
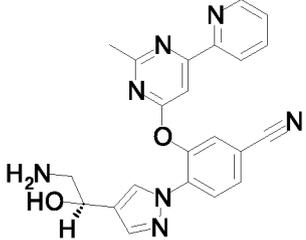
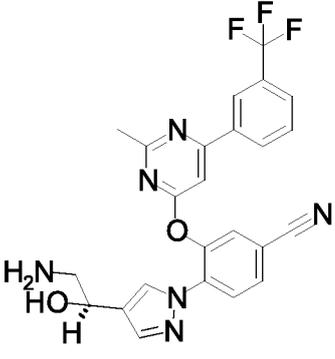
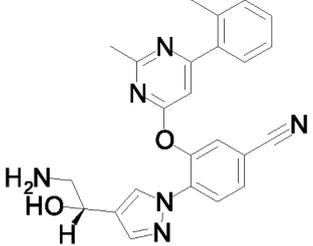
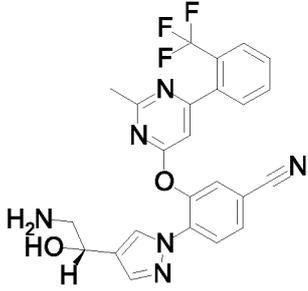
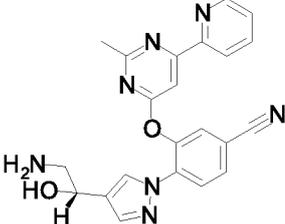
349		4-[5-(2-аминоэтоксипиридин-2-ил)-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
350		4-[5-(2-аминоэтоксипиридин-2-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
351		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-[2-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
352		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-45

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
353		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
354		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилфенил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
355		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-[2-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
356		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

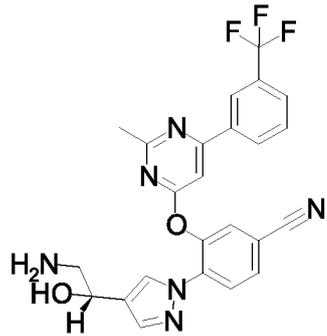
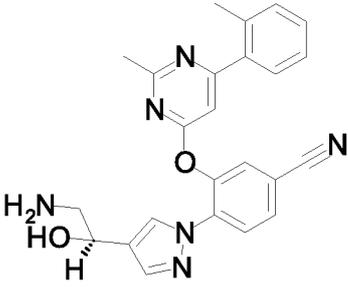
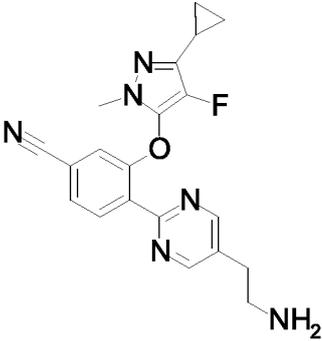
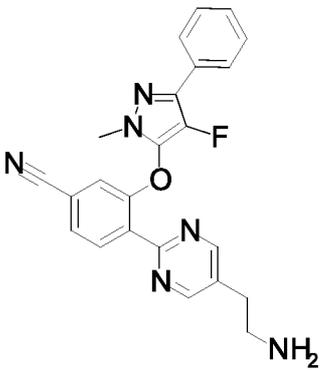
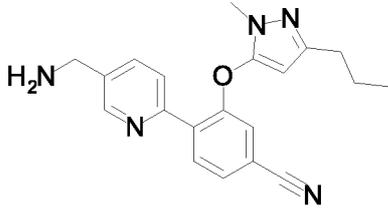
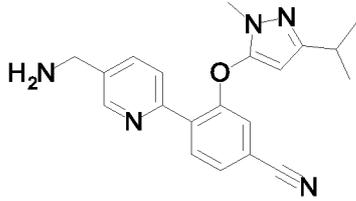
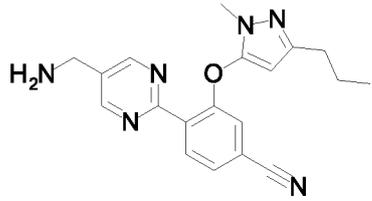
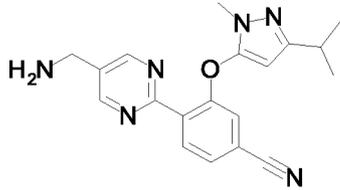
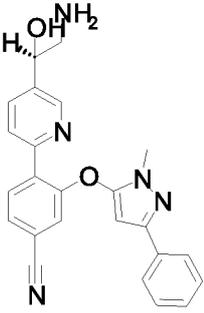
357		4-[4-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
358		4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиразол-1-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилфенил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
359		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-4-фтор-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
360		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(4-фтор-2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-46

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
361		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
362		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
363		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
364		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
365		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

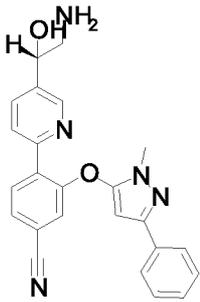
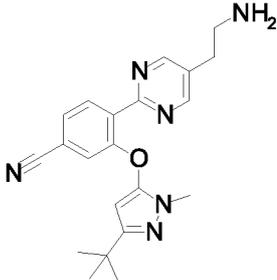
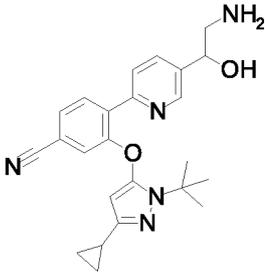
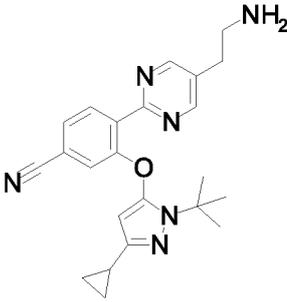
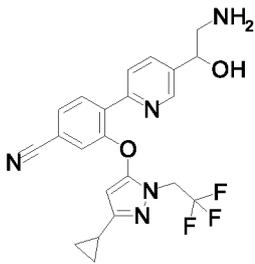
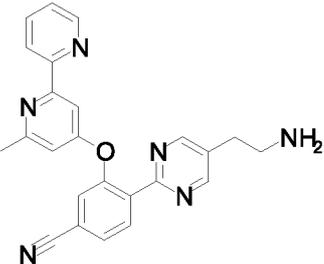
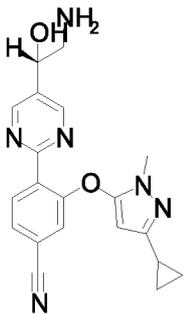
366		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
367		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
368		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-трет-бутил-5-циклопропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-47

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
369		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-трет-бутил-5-циклопропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

370		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
371		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
372		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
373		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

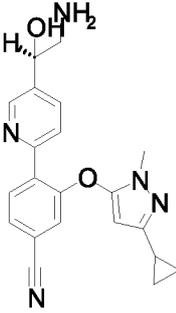
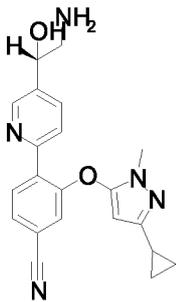
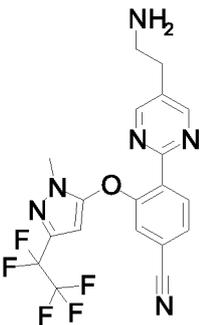
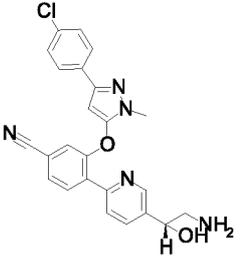
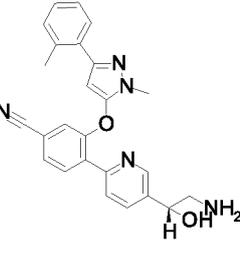
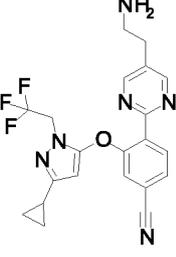
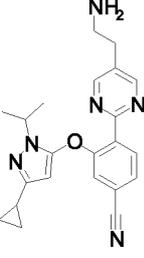
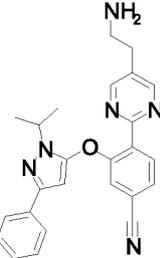
374		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
375		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
376		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-48

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
377		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(4-хлорфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
378		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метилфенил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
379		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
380		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
381		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-фенил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

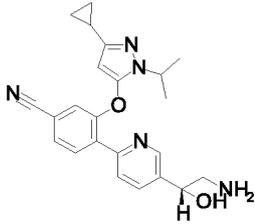
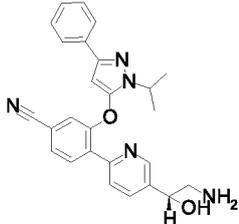
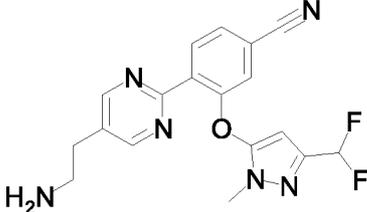
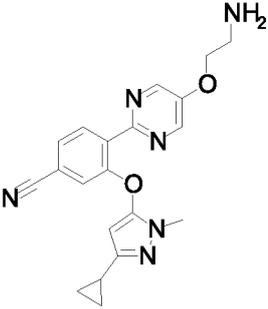
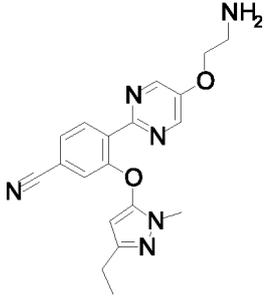
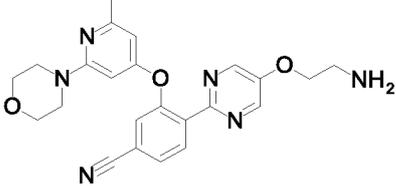
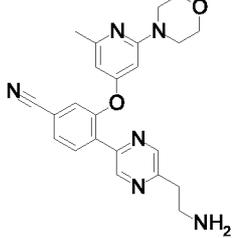
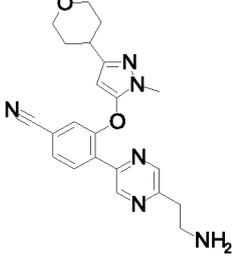
382		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
383		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-фенил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
384		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(дифторметил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-49

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
385		4-[5-(2-аминоэтоксипиримидин-2-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
386		4-[5-(2-аминоэтоксипиримидин-2-ил)-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
387		4-[5-(2-аминоэтоксипиримидин-2-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
388		4-[5-(2-аминоэтил)пиразин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
389		4-[5-(2-аминоэтил)пиразин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

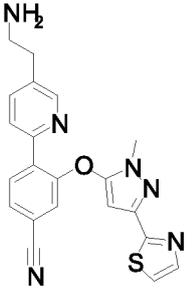
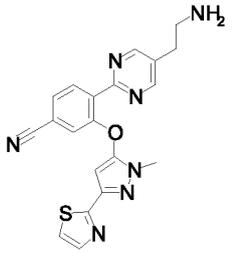
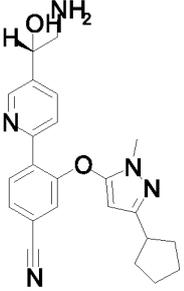
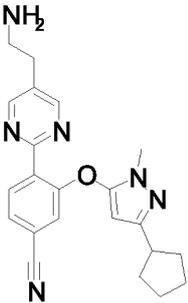
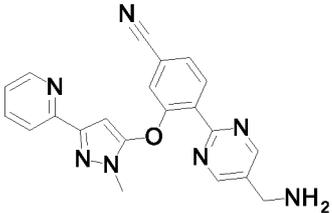
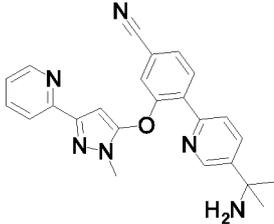
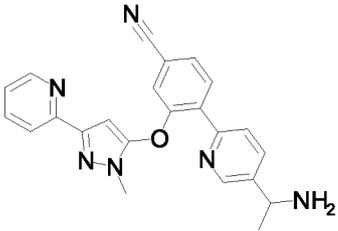
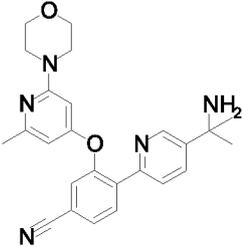
390		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
391		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
392		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопентил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-50

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
393		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопентил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
394		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
395		4-[5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
396		4-[5-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
397		4-[5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

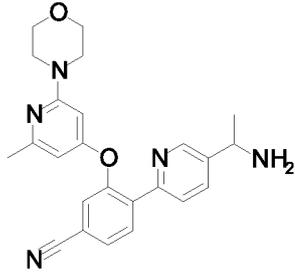
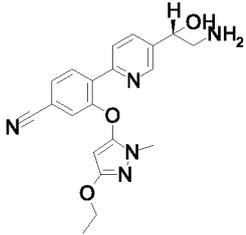
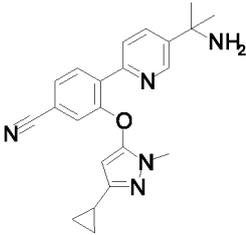
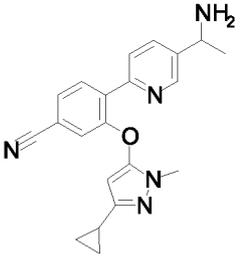
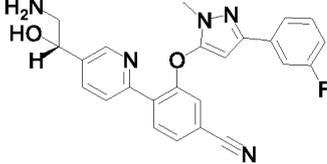
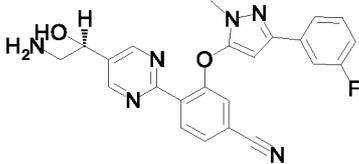
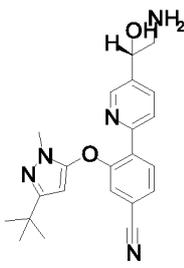
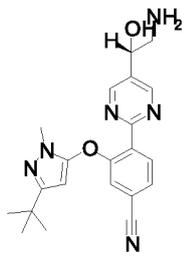
398	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and an oxygen atom at the 1-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridine ring at its 2-position. This pyridine ring has a methyl group at the 5-position and a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring has a methyl group at the 6-position. The 2-position of the pyridine ring is also substituted with a 1-aminoethyl group (-CH(CH₃)-NH₂).</p>	4-[5-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
399	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and an oxygen atom at the 1-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridine ring at its 2-position. This pyridine ring has a (1S)-2-amino-1-hydroxyethyl group (-CH(OH)-CH₂-NH₂) at the 5-position. The 3-position of the pyridine ring is substituted with a 5-ethoxy-2-methylpyrazol-3-yl group.</p>	4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-этокси-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
400	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and an oxygen atom at the 1-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridine ring at its 2-position. This pyridine ring has a 2-aminoпропан-2-ил group (-C(CH₃)₂-NH₂) at the 5-position. The 3-position of the pyridine ring is substituted with a 5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил group.</p>	4-[5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-51

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
401		4-[5-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
402		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
403		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
404		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
405		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
406		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

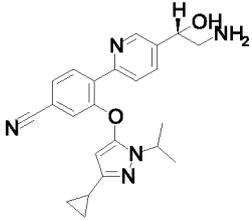
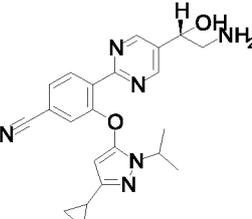
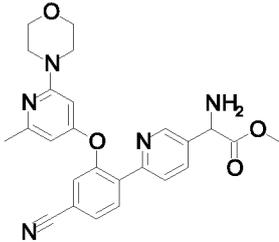
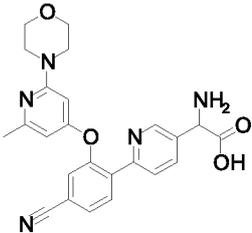
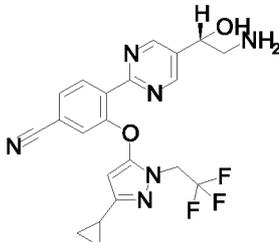
407		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
408		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-52

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
409		метил 2-амино-2-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]ацетат
410		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]уксусная кислота
411		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[5-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

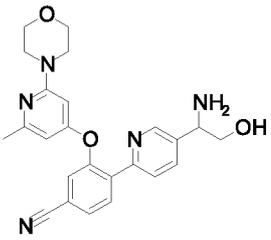
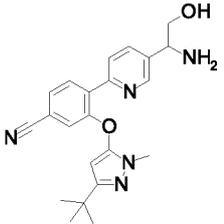
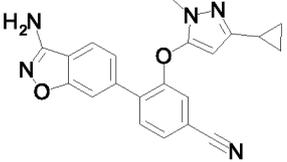
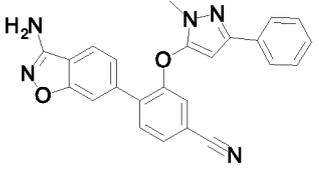
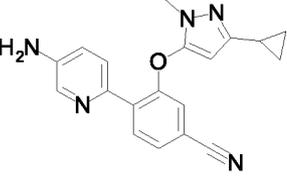
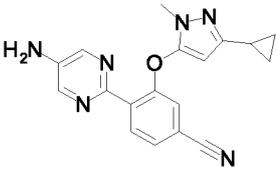
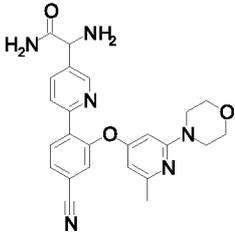
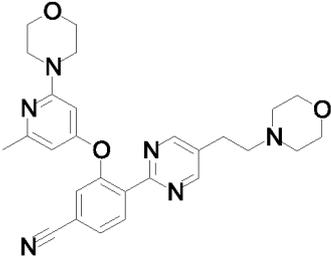
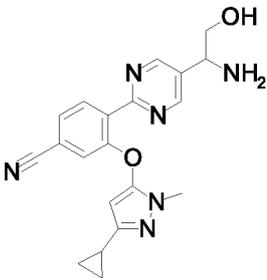
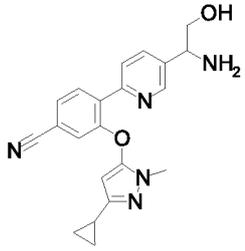
412		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
413		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
414		4-(3-амино-1,2-бензоксазол-6-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
415		4-(3-амино-1,2-бензоксазол-6-ил)-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
416		4-(5-аминопиридин-2-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-53

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
417		4-(5-аминопиримидин-2-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
418		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]ацетамид
419		3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)окси-4-[5-(2-морфолин-4-илэтил)пиримидин-2-ил]бензонитрил
420		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
421		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

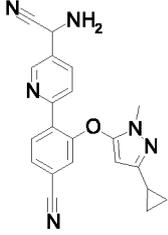
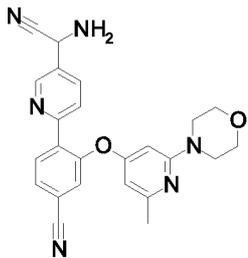
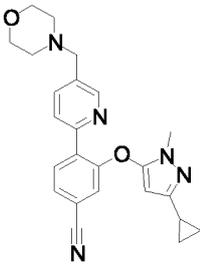
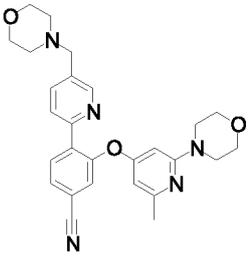
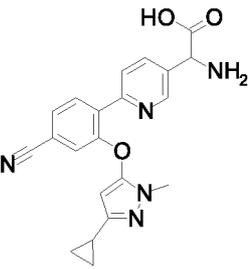
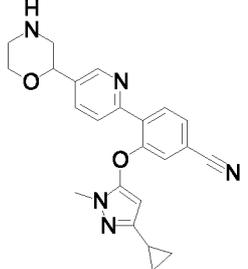
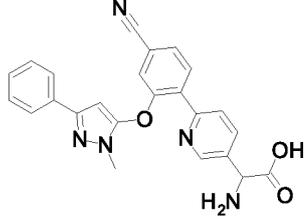
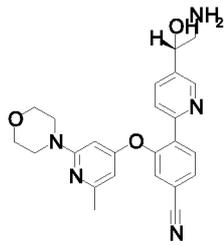
422		4-[5-[амино(циано)метил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
423		4-[5-[амино(циано)метил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
424		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]бензонитрил

Таблица 1-54

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
425		3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)окси-4-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]бензонитрил
426		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]уксусная кислота
427		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(5-морфолин-2-илпиридин-2-ил)бензонитрил
428		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]уксусная кислота
429		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

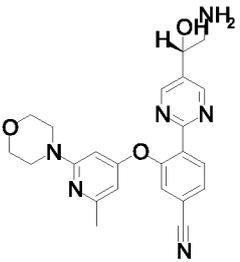
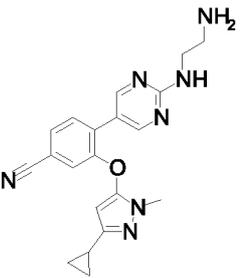
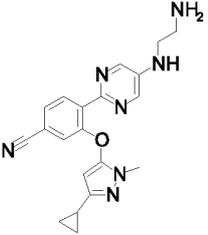
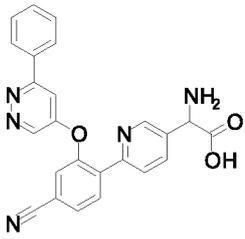
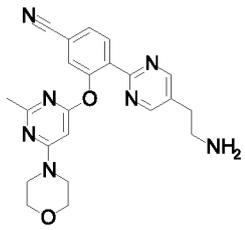
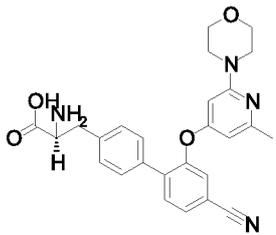
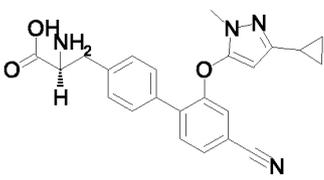
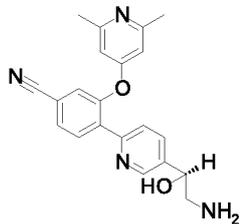
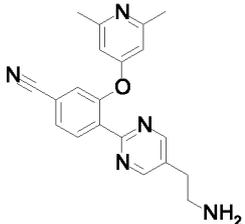
430		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
431		4-[2-(2-аминоэтиламино)пиримидин-5-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
432		4-[5-(2-аминоэтиламино)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-55

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
433		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]уксусная кислота
434		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
435		(2S)-2-амино-3-[4-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]фенил]пропановая кислота
436		(2S)-2-амино-3-[4-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]фенил]пропановая кислота
437		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)оксибензонитрил
438		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)оксибензонитрил

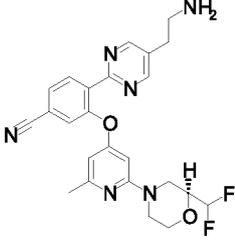
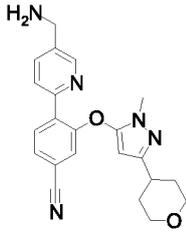
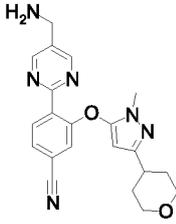
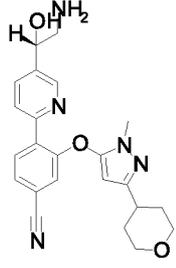
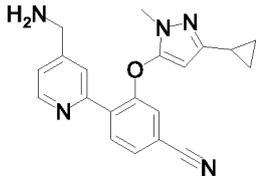
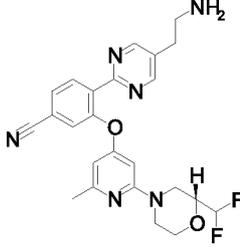
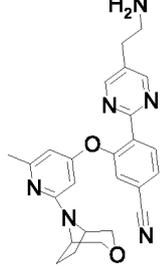
439	 <p>The structure shows a central benzene ring with a nitrile group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyrimidine ring at its 2-position. The pyrimidine ring has a 2-aminoethyl group (-CH2CH2NH2) at its 5-position. The pyrimidine ring is also linked at its 2-position to a pyridine ring at its 4-position. The pyridine ring has a methyl group (-CH3) at its 6-position and is linked at its 2-position to a morpholine ring at its 4-position. The morpholine ring has a difluoromethyl group (-CH2F2) at its 2-position.</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2S)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
440	 <p>The structure shows a central benzene ring with a nitrile group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyridine ring at its 2-position. The pyridine ring has an aminomethyl group (-CH2NH2) at its 5-position. The pyridine ring is also linked at its 2-position to a pyrazole ring at its 3-position. The pyrazole ring has a methyl group (-CH3) at its 2-position and is linked at its 5-position to an oxane ring at its 4-position.</p>	4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-56

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
441		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
442		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
443		4-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
444		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2R)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
445		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

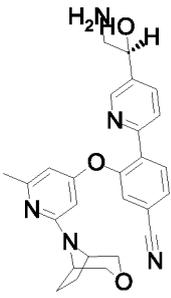
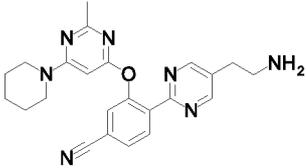
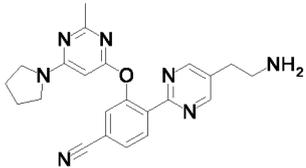
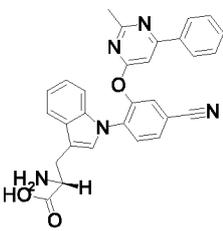
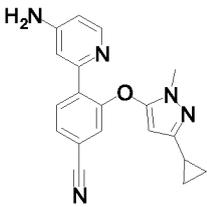
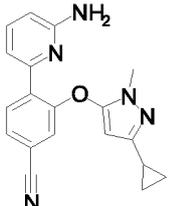
446		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
447		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)оксибензонитрил
448		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-57

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
449		2-амино-3-[1-[4-циано-2-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксифенил]индол-3-ил]пропановая кислота
450		4-(4-аминопиридин-2-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
451		4-(6-аминопиридин-2-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

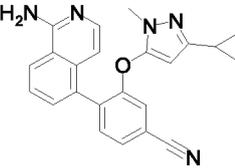
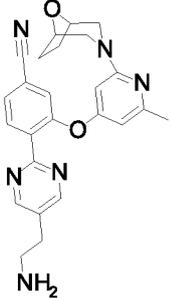
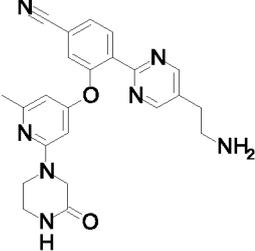
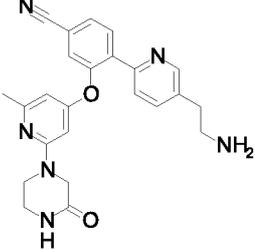
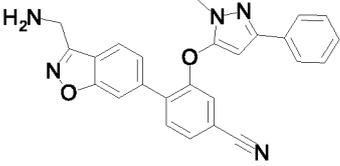
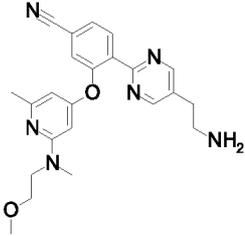
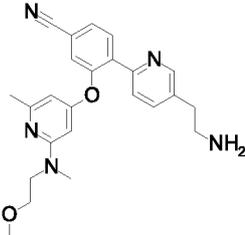
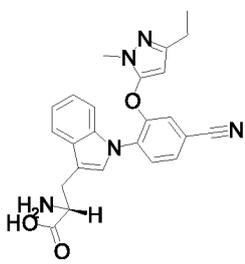
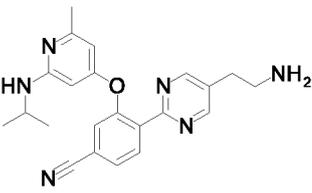
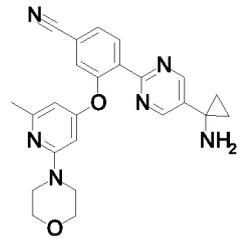
452		4-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
453		4-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
454		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
455		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
456		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-58

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
457		4-[3-(аминометил)-1,2-бензоксазол-6-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
458		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
459		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
460		2-амино-3-[1-[4-циано-2-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]индол-3-ил]пропановая кислота
461		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропан-2-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
462		4-[5-(1-аминоциклопропил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

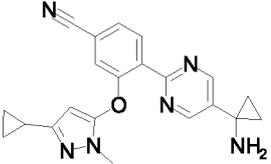
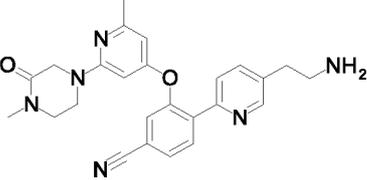
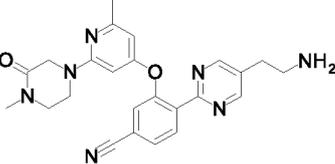
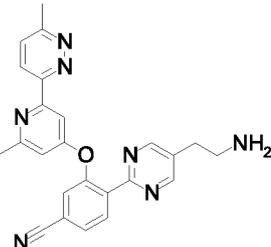
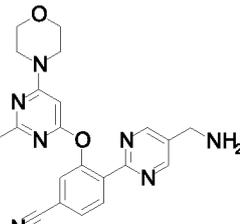
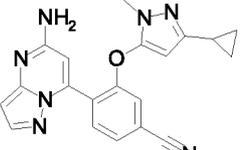
463		4-[5-(1-аминоциклопропил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
464		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-59

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
465		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
466		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(6-метилпиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
467		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
468		4-(5-аминопиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

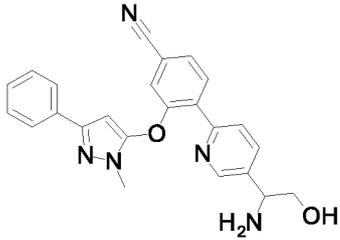
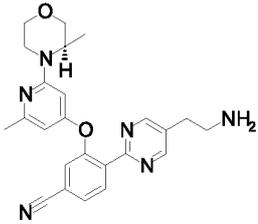
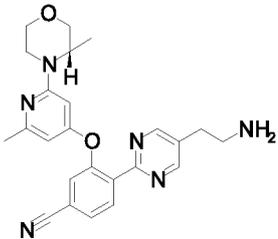
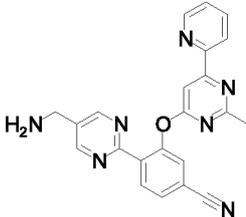
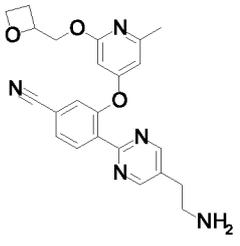
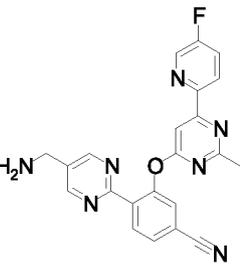
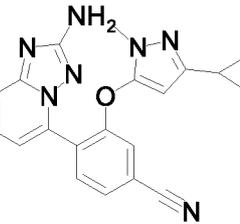
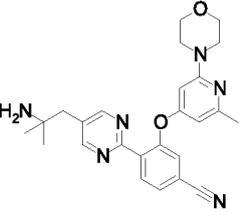
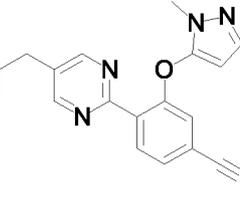
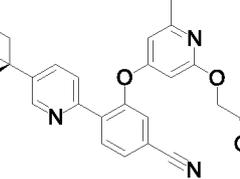
469		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
470		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
471		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
472		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-60

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
473		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксетан-2-илметокси)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
474		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
475		4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
476		4-[5-(2-амино-2-метилпропил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
477		4-[5-(2-амино-2-метилпропил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
478		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксолан-2-илметокси)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

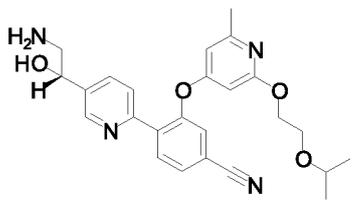
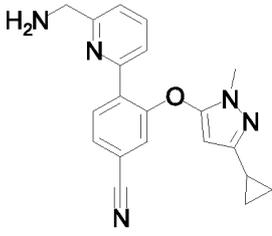
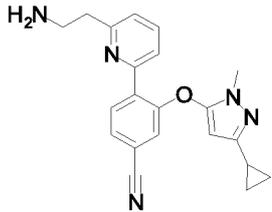
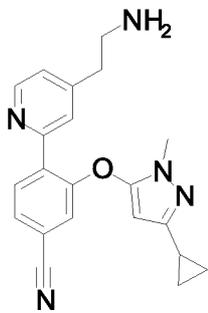
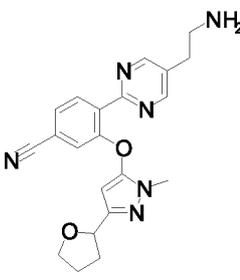
479		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-пропан-2-илоксиэтокси)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
480		4-[6-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-61

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
481		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
482		4-[4-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
483		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксолан-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

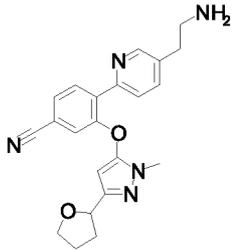
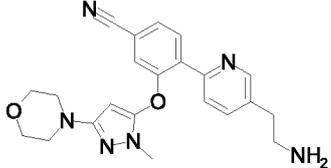
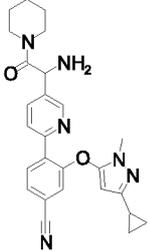
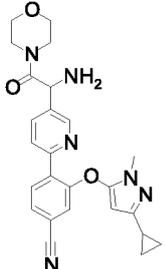
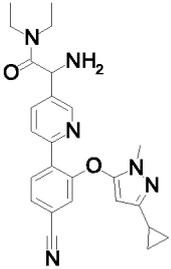
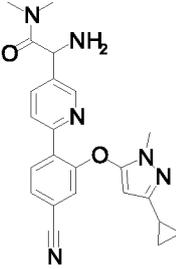
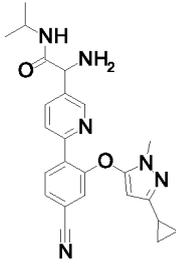
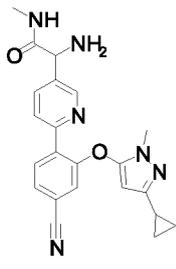
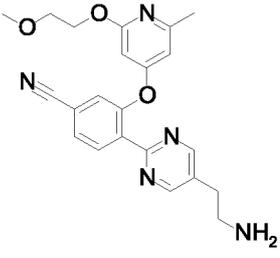
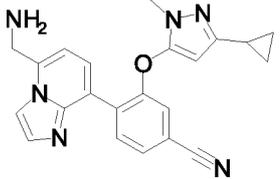
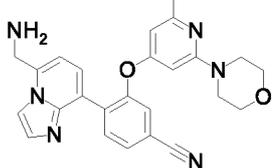
484		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксолан-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
485		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
486		4-[5-(1-амино-2-оксо-2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
487		4-[5-(1-амино-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
488		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-N,N-диэтилацетамид

Таблица 1-62

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
489		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-N,N-диметилацетамид
490		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-N-пропан-2-илацетамид
491		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-N-метилацетамид
492		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(2-метоксиэтокси)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
493		4-[5-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
494		4-[5-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

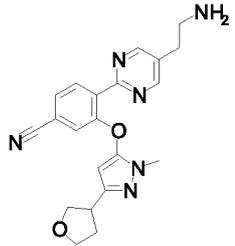
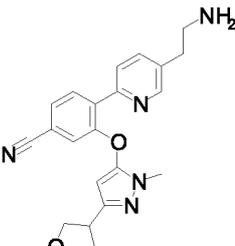
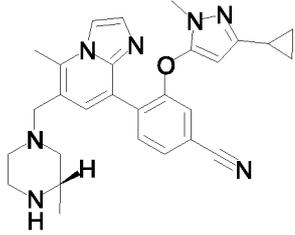
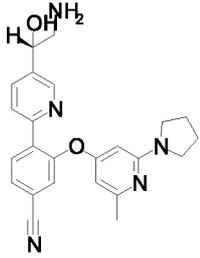
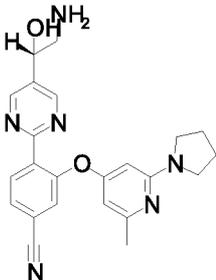
495		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксолан-3-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
496		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксолан-3-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-63

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
497		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-метил-6-[[[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]бензонитрил
498		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
499		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

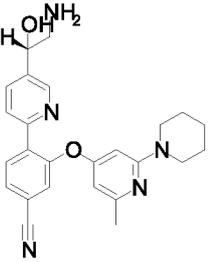
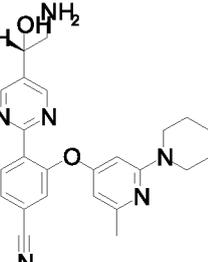
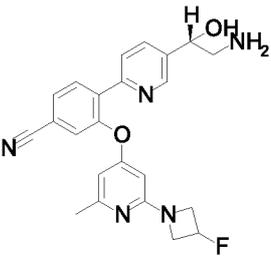
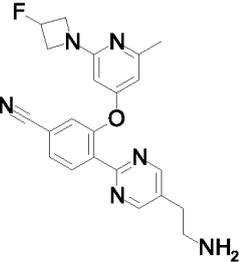
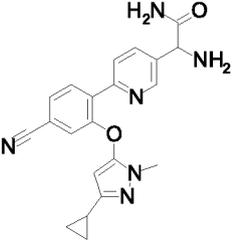
500		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)оксибензонитрил
501		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)оксибензонитрил
502		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
503		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
504		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]ацетамид

Таблица 1-64

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
505		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
506		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
507		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
508		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
509		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

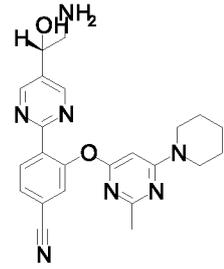
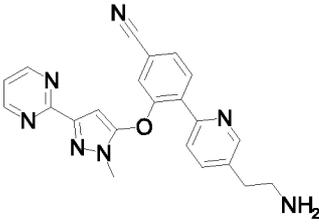
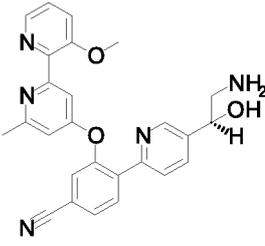
510		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)оксибензонитрил
511		4-[5-[амино(1H-тетразол-5-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
512		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-65

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
513		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-(3-метоксипиридин-2-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
514		4-[5-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

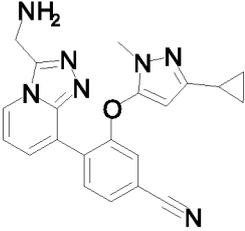
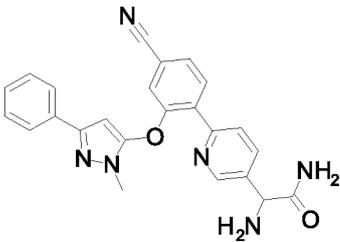
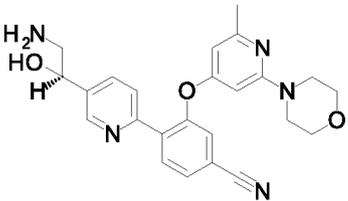
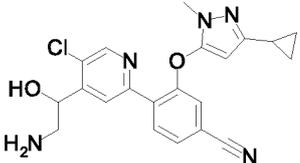
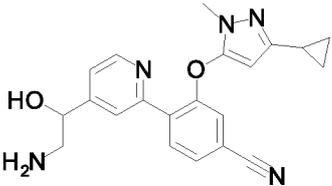
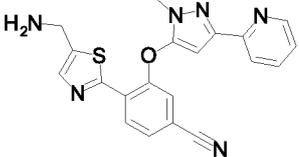
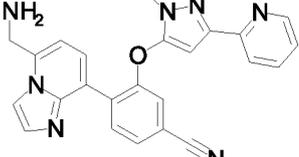
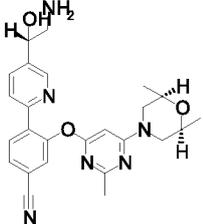
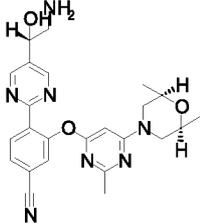
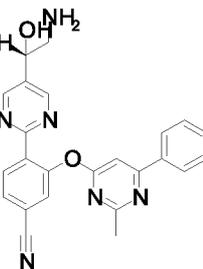
515		4-[3-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
516		2-амино-2-[6-[4-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]ацетамид
517		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
518		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-5-хлорпиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
519		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
520		4-[5-(аминометил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-66

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
521		4-[5-(аминометил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
522		4-[5-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
523		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
524		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
525		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
526		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

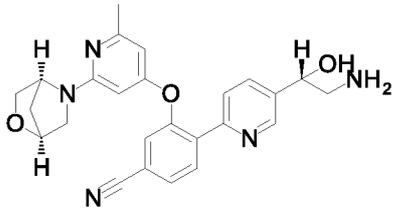
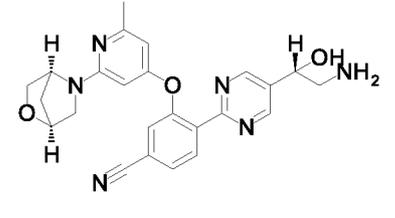
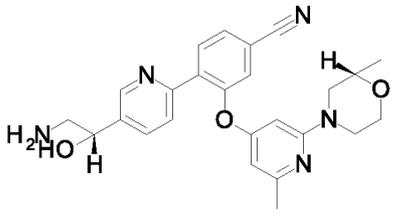
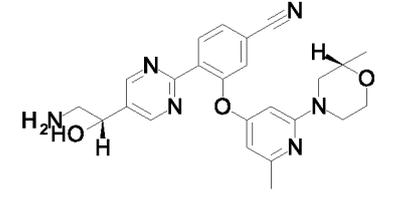
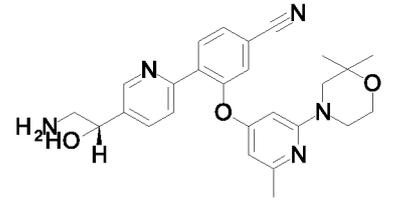
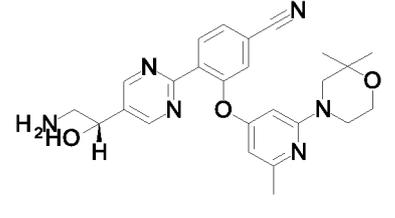
527		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
528		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-67

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
529		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
530		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
531		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
532		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

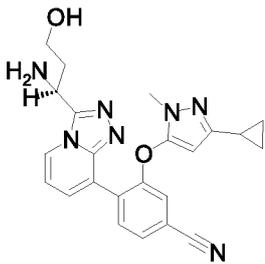
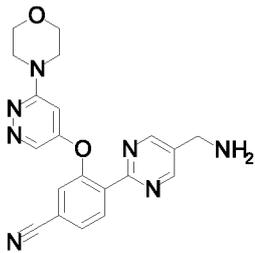
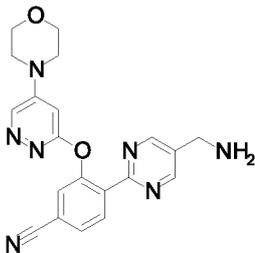
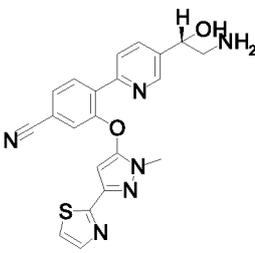
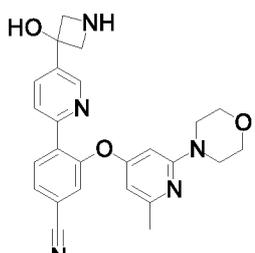
533		4-[3-(1-амино-3-гидроксипропил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
534		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
535		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-илпиридазин-3-ил)оксибензонитрил
536		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-68

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
537		4-[5-(3-гидроксиазетидин-3-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

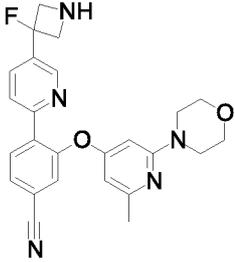
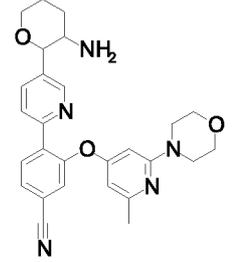
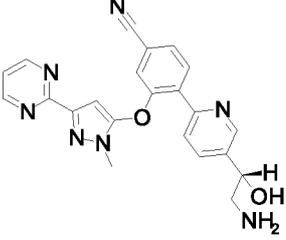
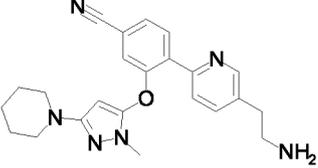
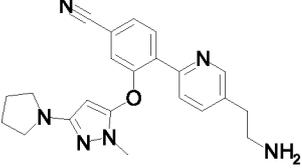
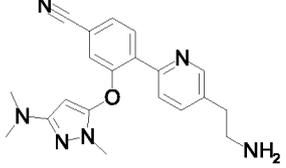
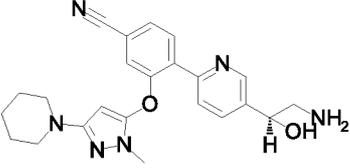
538		4-[5-(3-фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
539		4-[5-(3-аминооксан-2-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
540		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиримидин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
541		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
542		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
543		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
544		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-69

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
545		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
546		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
547		N-[5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-1-метилпиразол-3-ил]ацетамид
548		N-[5-[2-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-1-метилпиразол-3-ил]ацетамид
549		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(пропан-2-иламино)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
550		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
551		N-(2-аминоэтил)-2-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-4-карбоксамид

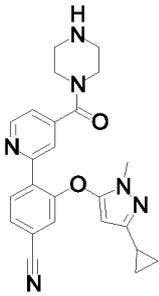
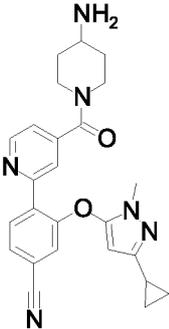
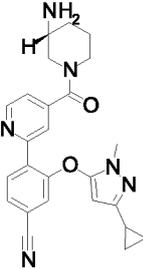
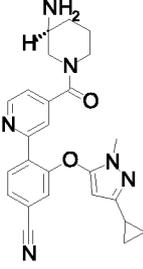
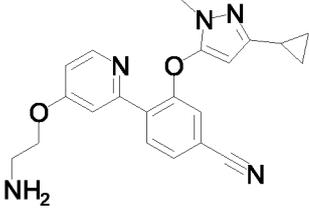
552		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил]бензонитрил
-----	---	---

Таблица 1-70

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
553		4-[4-(4-аминопиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
554		4-[4-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
555		4-[4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-карбонил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
556		4-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

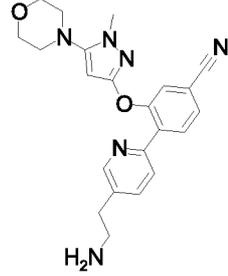
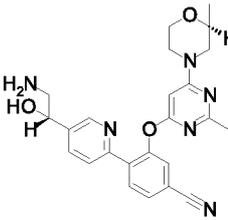
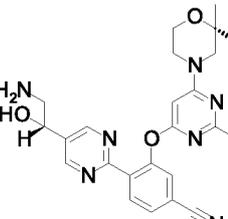
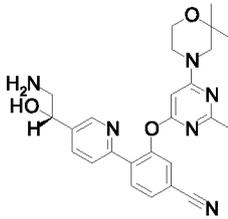
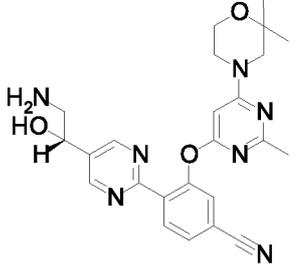
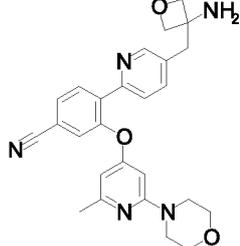
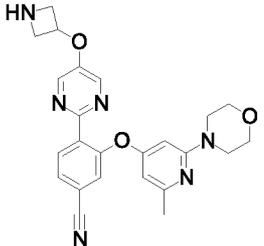
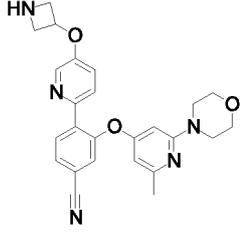
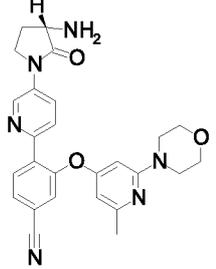
557		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(1-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
558		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
559		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
560		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[6-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-71

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
561		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[6-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
562		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
563		4-[5-(азетидин-3-илокси)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
564		4-[5-(азетидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
565		4-[5-[(3S)-3-амино-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

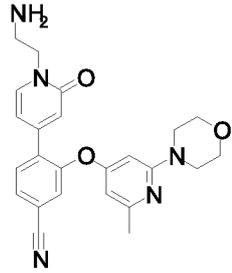
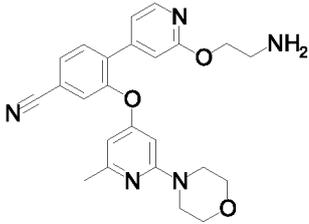
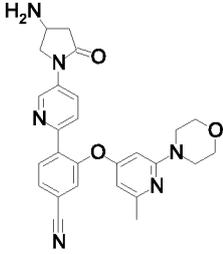
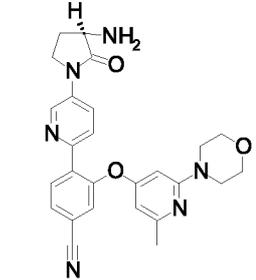
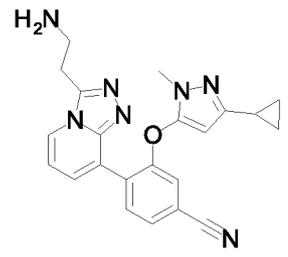
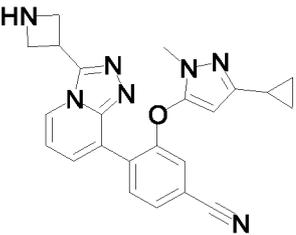
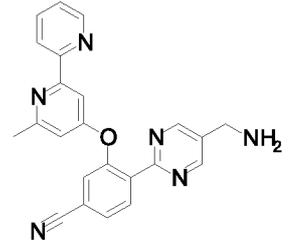
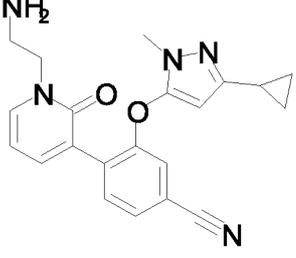
566		4-[1-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-4-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
567		4-[2-(2-аминоэтоксипиридин-4-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
568		4-[5-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-72

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
569		4-[5-[(3R)-3-амино-2-окспирролидин-1-ил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
570		4-[3-(2-аминоэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
571		4-[3-(азетидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
572		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
573		4-[1-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-3-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

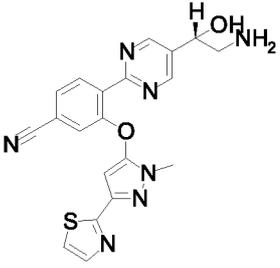
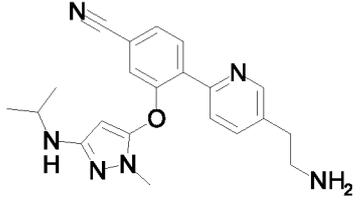
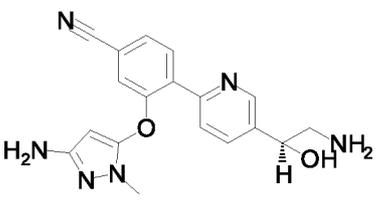
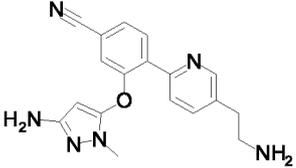
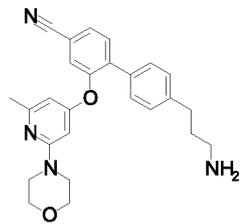
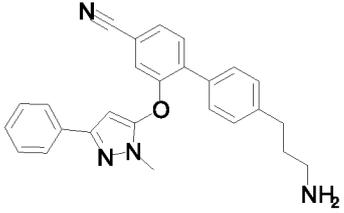
574		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
575		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(пропан-2-иламино)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
576		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-73

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
577		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
578		4-[4-(3-аминопропил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
579		4-[4-(3-аминопропил)фенил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

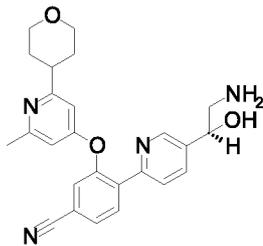
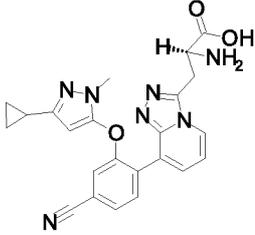
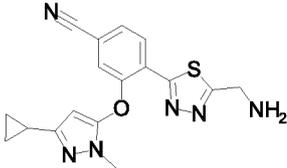
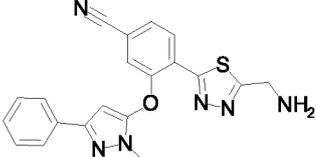
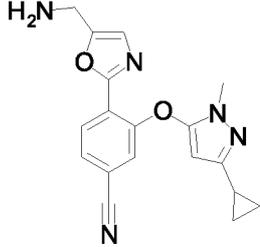
580		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксан-4-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
581		2-амино-3-[8-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]пропановая кислота
582		4-[5-(аминометил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
583		4-[5-(аминометил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
584		4-[5-(аминометил)-1,3-оксазол-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-74

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
585		4-[4-(3-аминопропокси)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
586		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(3-гидроксипропиламино)пиридин-2-ил]бензонитрил
587		4-[4-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
588		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-оксазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
589		4-[5-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
590		4-[5-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

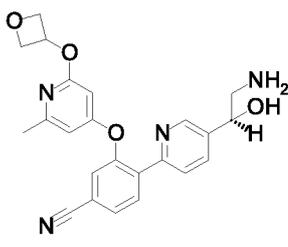
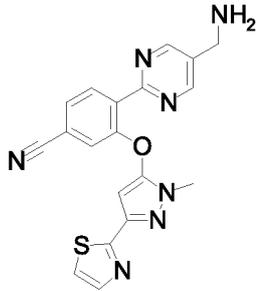
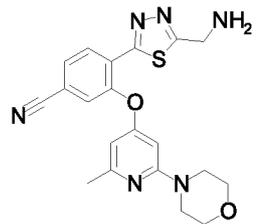
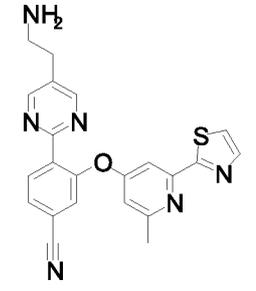
591		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксетан-3-илокси)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
592		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-75

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
593		4-[5-(аминометил)-1,3,4-тиазол-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
594		4-(3-амино-1,2-бензоксазол-7-ил)-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
595		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

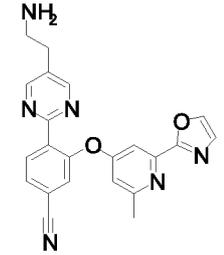
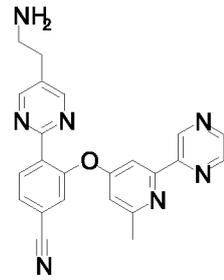
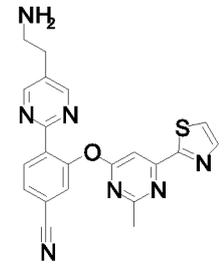
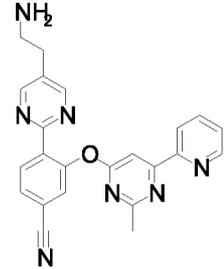
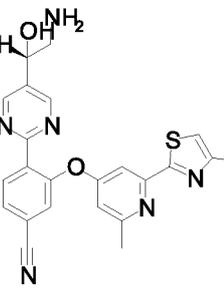
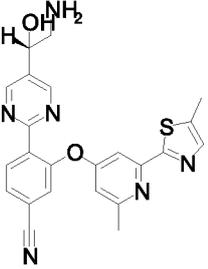
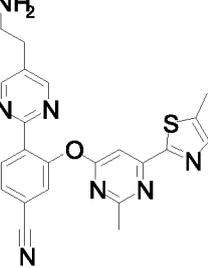
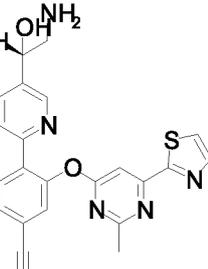
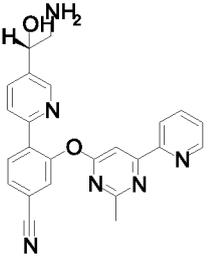
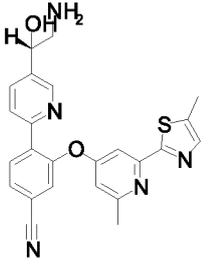
596		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
597		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиразин-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
598		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
599		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
600		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-76

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
601		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
602		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
603		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
604		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
605		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

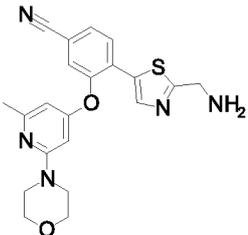
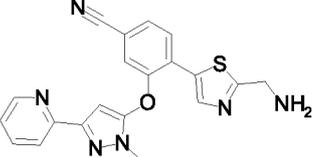
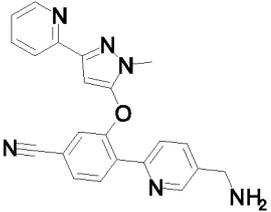
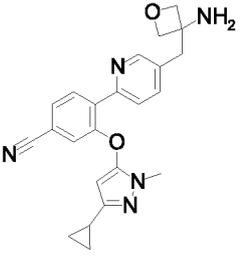
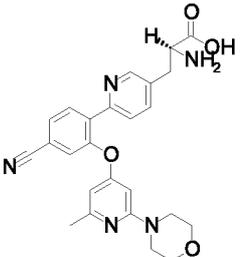
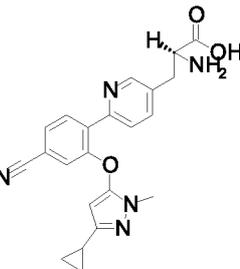
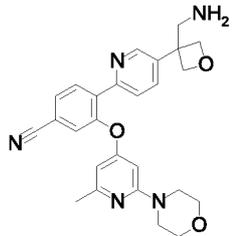
606		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
607		4-[2-(аминометил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
608		4-[2-(аминометил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-77

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
609		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
610		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
611		(2S)-2-амино-3-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]пропановая кислота
612		(2S)-2-амино-3-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]пропановая кислота
613		4-[5-[3-(аминометил)оксетан-3-ил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил

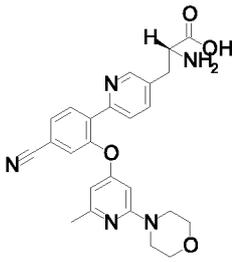
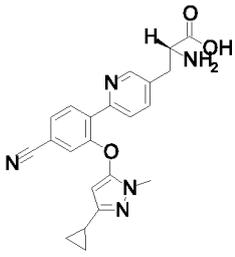
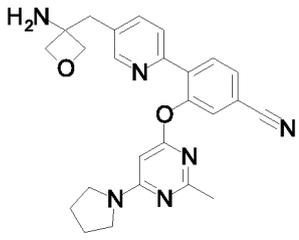
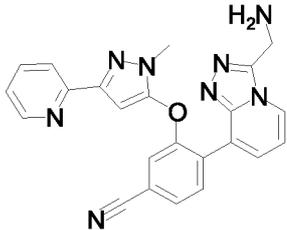
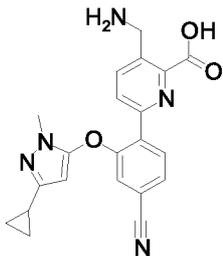
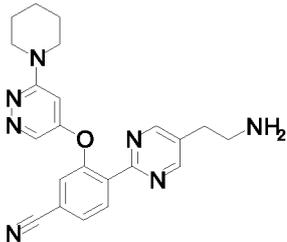
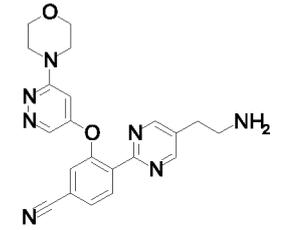
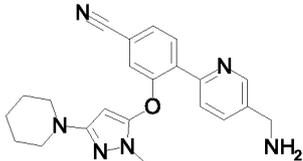
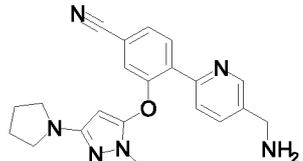
614		(2R)-2-амино-3-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]пропановая кислота
615		(2R)-2-амино-3-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]пропановая кислота
616		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-78

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
617		4-[3-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксибензонитрил
618		3-(аминометил)-6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-2-карбоновая кислота
619		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
620		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
621		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
622		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

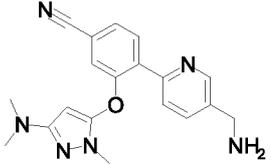
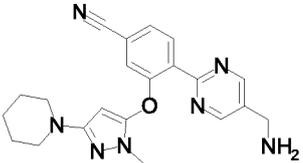
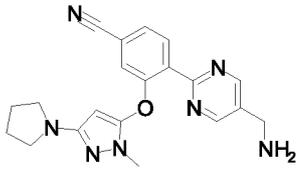
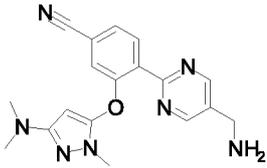
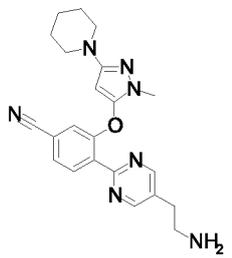
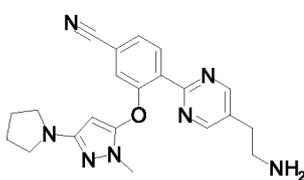
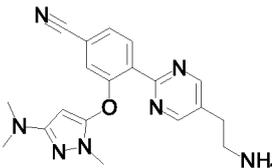
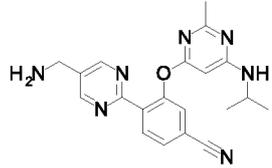
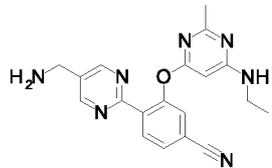
623	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and an oxygen atom at the 1-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a 5-(aminomethyl)pyridin-2-yl group. The benzene ring also has a 3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил] group attached at the 3-position.</p>	4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
624	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and an oxygen atom at the 1-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a 5-(aminометил)пиримидин-2-ил group. The benzene ring also has a 3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил) group attached at the 3-position.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-79

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
625		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
626		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
627		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
628		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
629		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
630		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропан-2-иламино)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
631		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(этиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

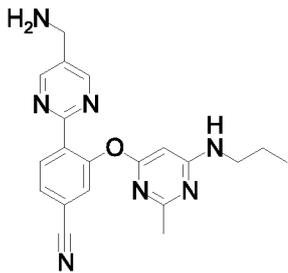
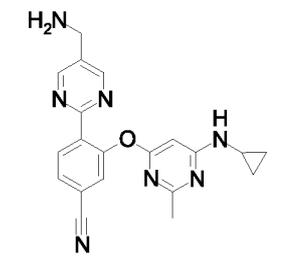
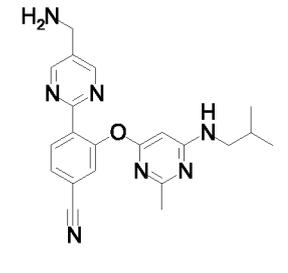
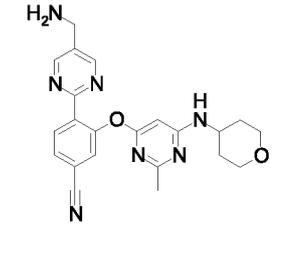
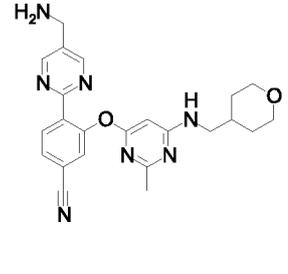
632		4-[5-(аминометил)пириmidин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропиламино)пириmidин-4-ил]оксибензонитрил
-----	---	---

Таблица 1-80

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
633		4-[5-(аминометил)пириmidин-2-ил]-3-[6-(циклопропиламино)-2-метилпириmidин-4-ил]оксибензонитрил
634		4-[5-(аминометил)пириmidин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропиламино)пириmidин-4-ил]оксибензонитрил
635		4-[5-(аминометил)пириmidин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксан-4-иламино)пириmidин-4-ил]оксибензонитрил
636		4-[5-(аминометил)пириmidин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксан-4-илметиламино)пириmidин-4-ил]оксибензонитрил

637		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(трет-бутиламино)-2-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
638		4-[4-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
639		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метоксиэтиламино)-2-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
640		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2,2,2-трифторэтиламино)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-81

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
641		4-[5-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
642		4-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
643		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(этиламино)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил

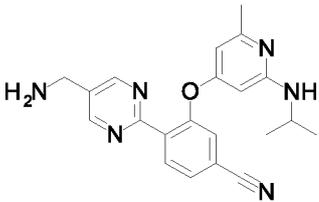
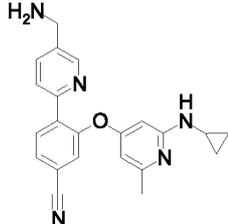
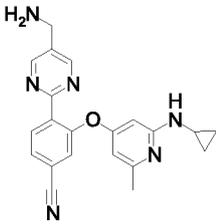
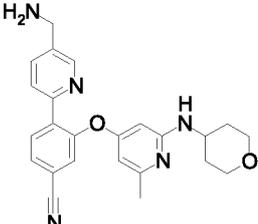
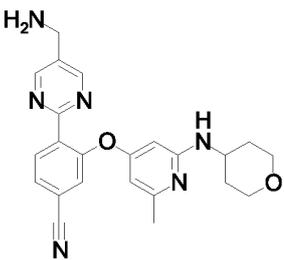
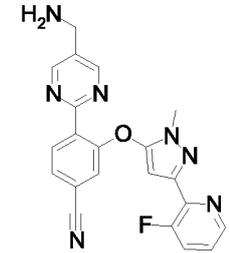
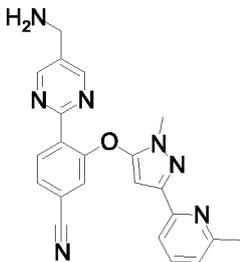
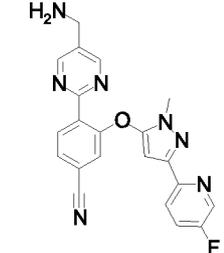
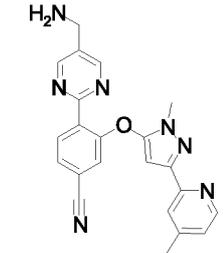
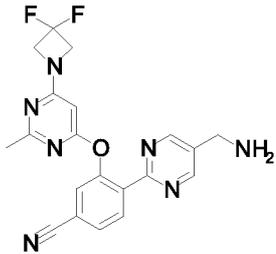
644		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропан-2-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
645		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-(циклопропиламино)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
646		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(циклопропиламино)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
647		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксан-4-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
648		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксан-4-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-82

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
649		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
650		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(6-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
651		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
652		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
653		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

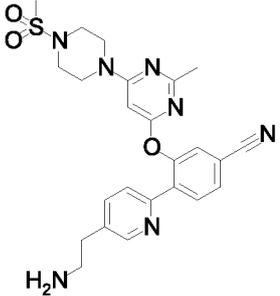
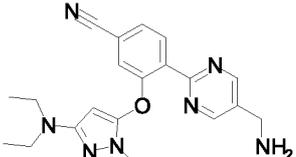
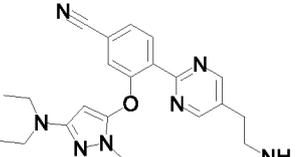
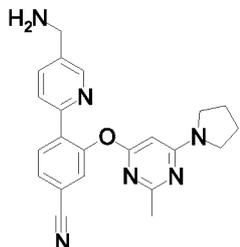
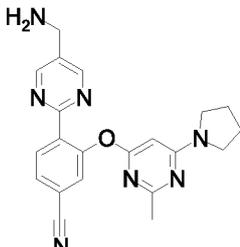
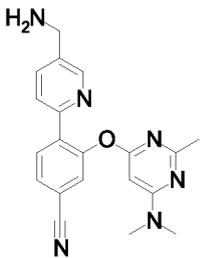
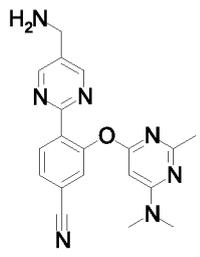
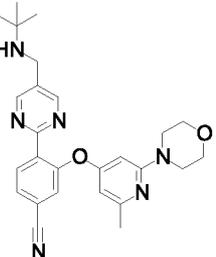
654		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(4-метилсульфонил-пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
655		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
656		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-83

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
657		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
658		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

659		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
660		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
661		4-[5-[(трет-бутиламино)метил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
662		4-[5-[(циклопропиламино)метил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
663		3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)окси-4-[5-[(пропан-2-иламино)метил]пиримидин-2-ил]бензонитрил

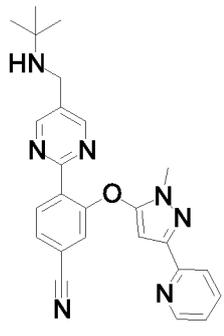
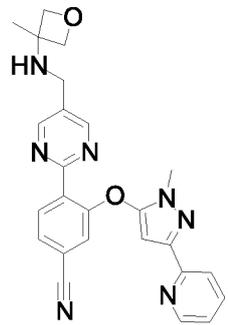
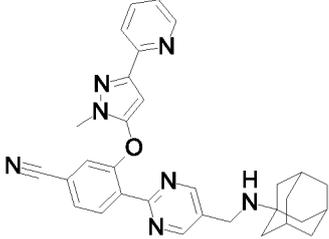
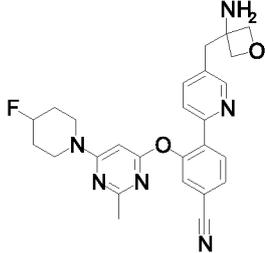
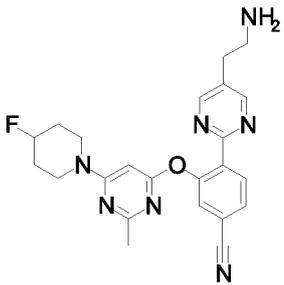
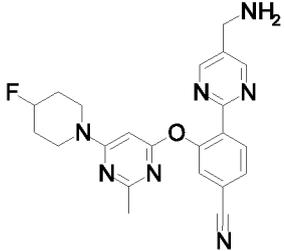
664	 <p>The chemical structure consists of a central benzene ring. At the 4-position of the benzene ring, there is a cyano group (-C≡N). At the 3-position, there is an ether linkage (-O-) connecting to a pyrazole ring. The pyrazole ring has a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 2-pyridinyl group at the 3-position. At the 5-position of the benzene ring, there is a pyrimidin-2-yl group. The pyrimidine ring has a tert-butylamino group (-NH-CH₂-C(CH₃)₃) attached to its 5-position.</p>	4-[5-[(трет-бутиламино)метил] пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5- пиридин-2-илпиразол-3- ил)оксибензонитрил
-----	--	---

Таблица 1-84

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
665		4-[5-[[3-метилоксетан-3-ил)амино]метил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
666		4-[5-[(1-адамантиламино)метил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
667		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиримидин-2-ил]-3-[6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
668		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
669		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

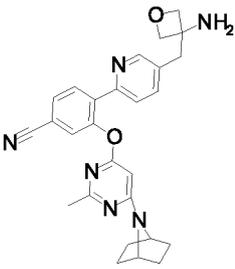
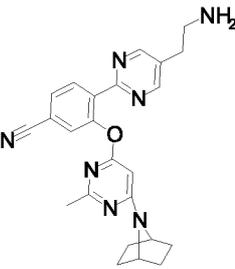
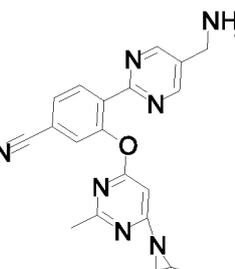
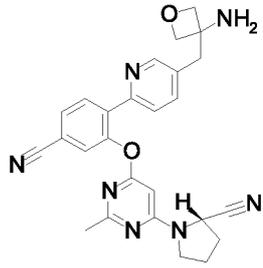
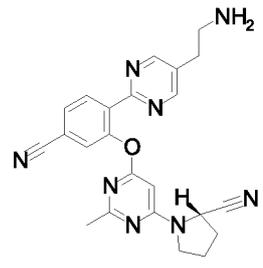
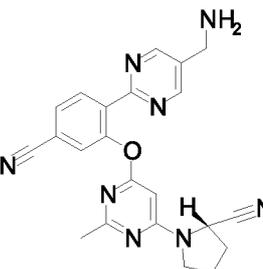
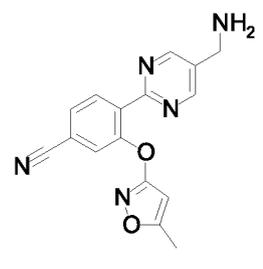
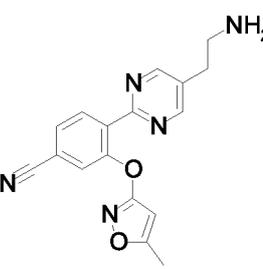
670		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
671		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
672		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-85

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
673		(2S)-1-[6-[2-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-2-метилпиримидин-4-ил]пирролидин-2-карбонитрил
674		(2S)-1-[6-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-2-метилпиримидин-4-ил]пирролидин-2-карбонитрил
675		(2S)-1-[6-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-2-метилпиримидин-4-ил]пирролидин-2-карбонитрил
676		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]бензонитрил
677		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]бензонитрил

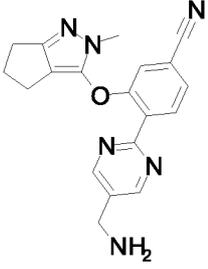
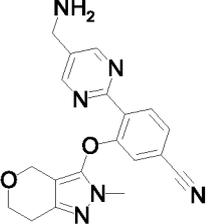
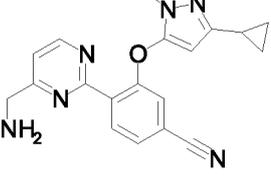
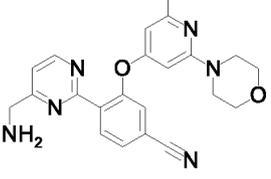
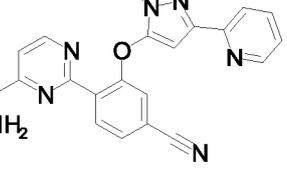
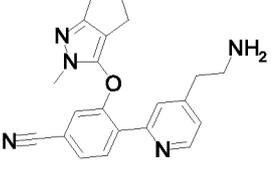
678		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[с]пиразол-3-ил)окси]бензонитрил
679		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-с]пиразол-3-ил)окси]бензонитрил
680		4-[4-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-86

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
681		4-[4-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
682		4-[4-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
683		4-[4-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[с]пиразол-3-ил)окси]бензонитрил

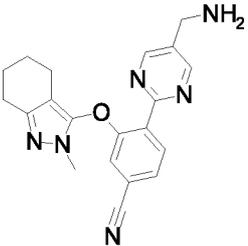
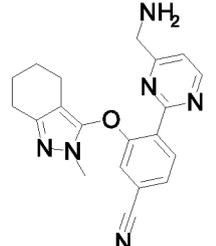
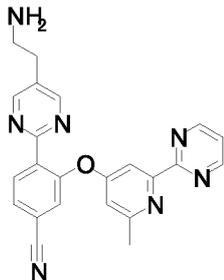
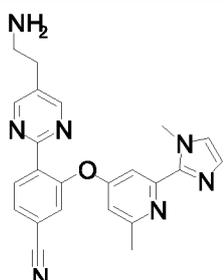
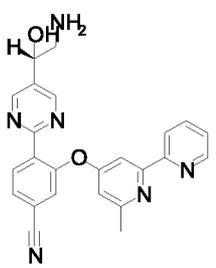
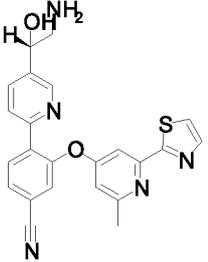
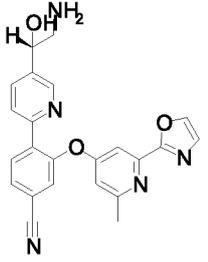
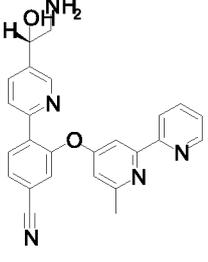
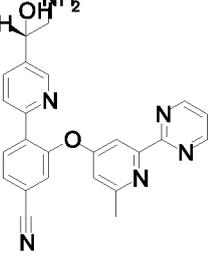
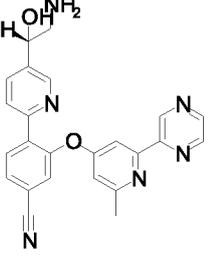
684		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-3-ил)окси]бензонитрил
685		4-[4-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-3-ил)окси]бензонитрил
686		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил
687		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1-метилимидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси]бензонитрил
688		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-87

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
689		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
690		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
691		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
692		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиримидин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
693		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиазин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

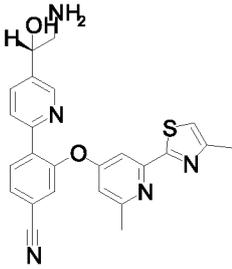
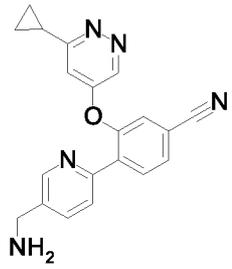
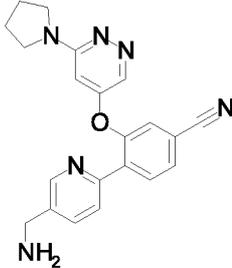
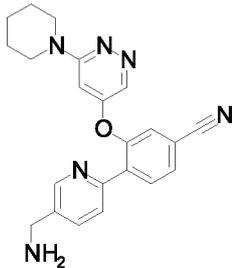
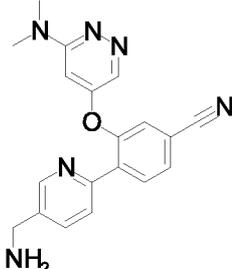
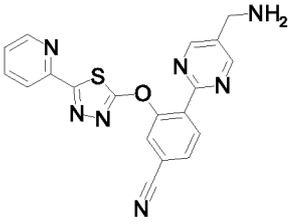
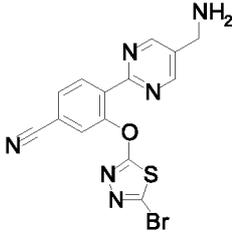
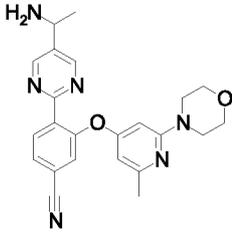
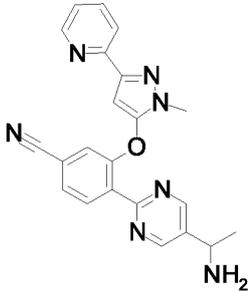
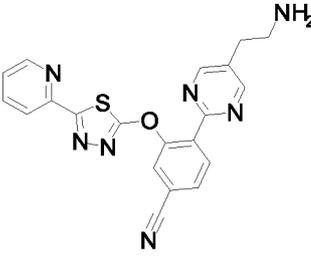
694		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
695		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(6-циклопропилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
696		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-88

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
697		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
698		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

699		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиридин-2-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
700		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
701		4-[5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
702		4-[5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
703		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиридин-2-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил

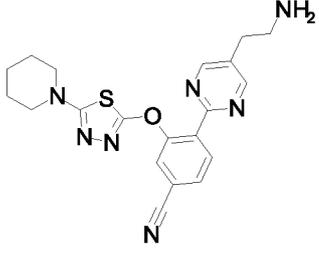
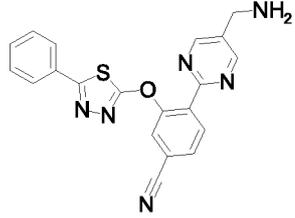
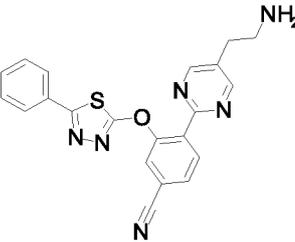
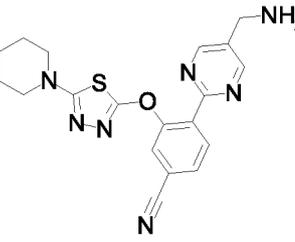
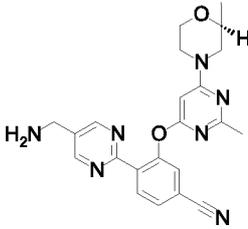
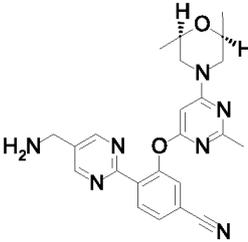
704	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted at the 4-position with a 5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил group, at the 3-position with a 5-пиперидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил group via an oxygen atom, and at the 1-position with a cyano group (-C≡N).</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиперидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
-----	--	--

Таблица 1-89

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
705		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
706		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
707		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиперидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
708		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
709		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

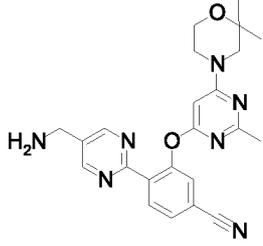
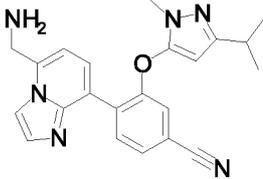
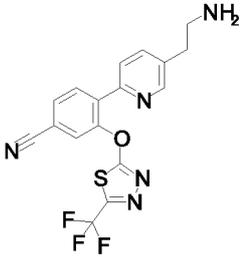
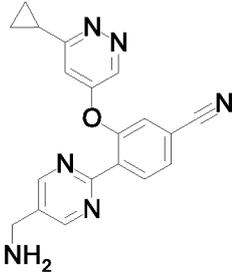
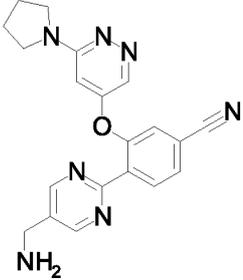
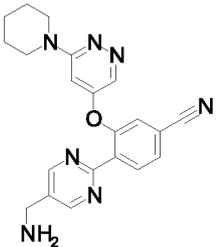
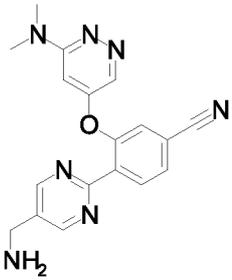
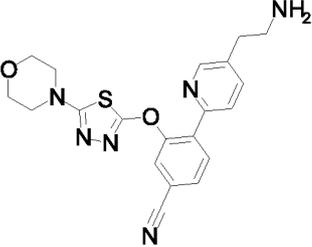
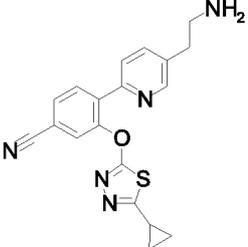
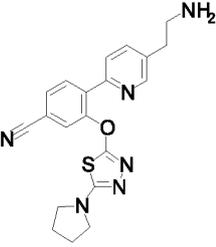
710		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
711		4-[5-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
712		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил

Таблица 1-90

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
713		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклопропилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
714		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

715		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
716		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
717		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
718		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
719		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(5-пирролидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил

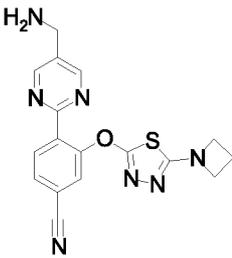
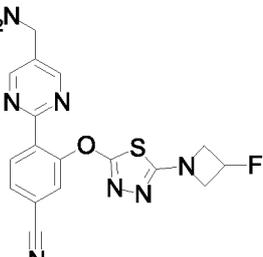
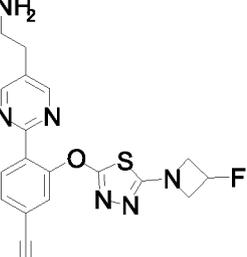
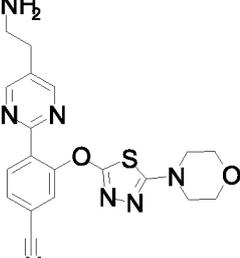
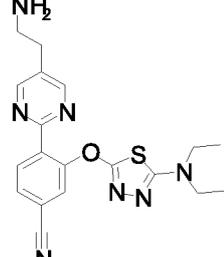
720		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
-----	---	--

Таблица 1-91

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
721		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(3-фторазетидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
722		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(3-фторазетидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
723		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(морфолин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
724		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диэтиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил

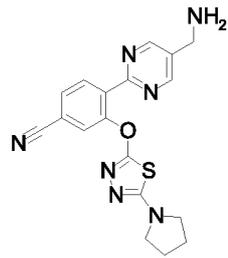
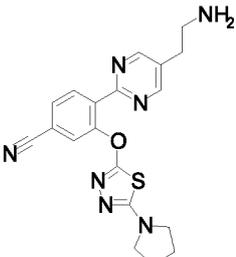
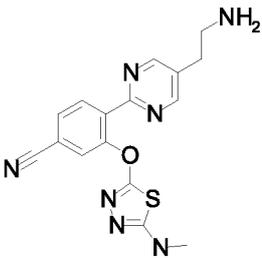
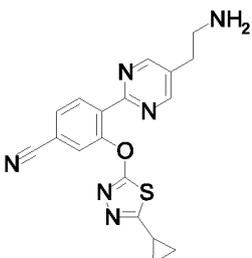
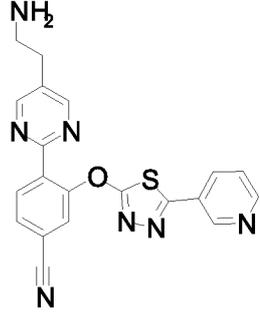
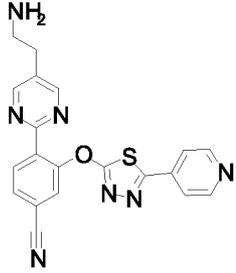
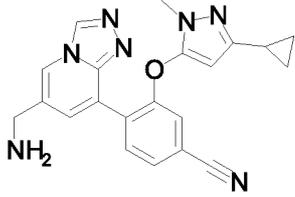
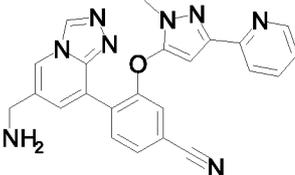
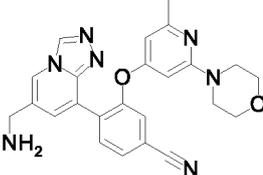
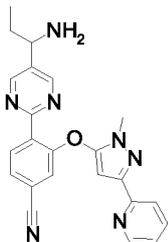
725		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пирролидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
726		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пирролидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
727		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диметиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
728		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил

Таблица 1-92

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
729		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиридин-3-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
730		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиридин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил
731		4-[6-(аминометил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
732		4-[6-(аминометил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
733		4-[6-(аминометил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
734		4-[5-(1-аминопропил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

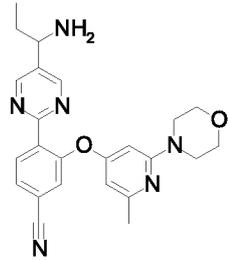
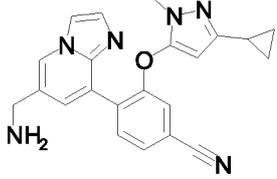
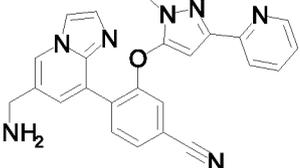
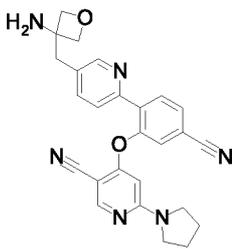
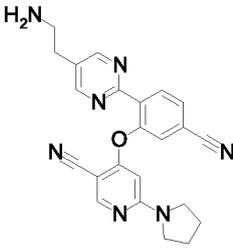
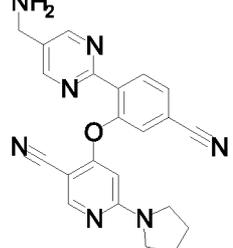
735		4-[5-(1-аминопропил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
736		4-[6-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-93

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
737		4-[6-(аминометил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
738		4-[2-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-6-пирролидин-1-илпиридин-3-карбонитрил
739		4-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-6-пирролидин-1-илпиридин-3-карбонитрил
740		4-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-6-пирролидин-1-илпиридин-3-карбонитрил

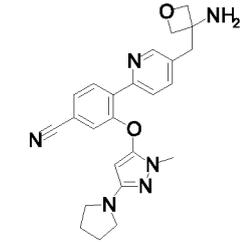
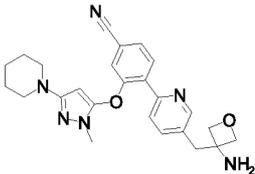
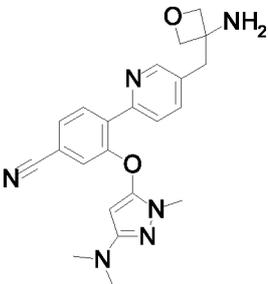
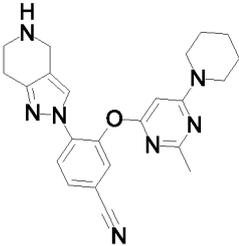
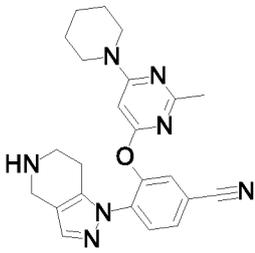
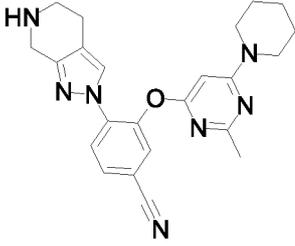
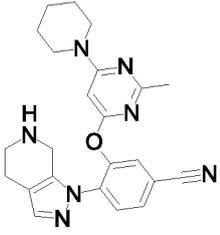
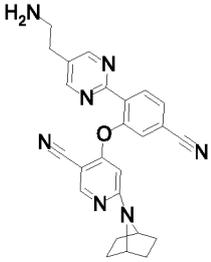
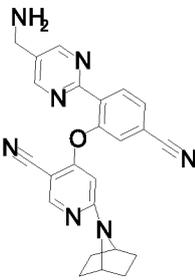
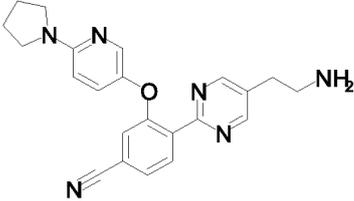
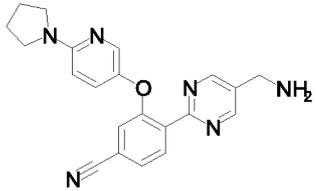
741		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
742		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
743		4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
744		3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)бензонитрил

Таблица 1-94

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
745		3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)бензонитрил

746		3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпириимидин-4-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)бензонитрил
747		3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпириимидин-4-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)бензонитрил
748		4-[2-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-5-цианофенокси]-6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пиридин-3-карбонитрил
749		4-[2-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-5-цианофенокси]-6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пиридин-3-карбонитрил
750		4-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
751		4-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил

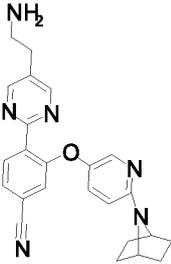
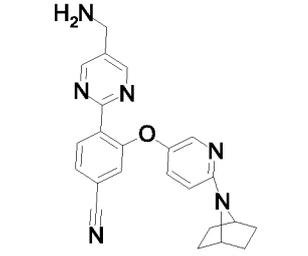
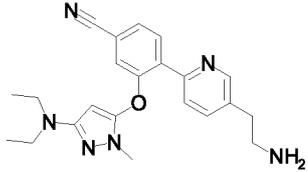
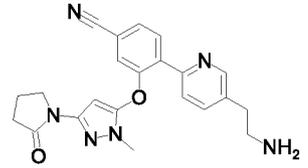
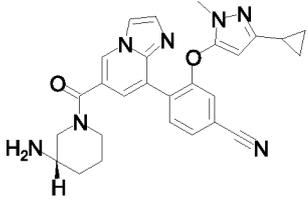
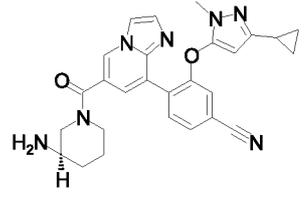
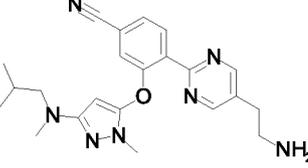
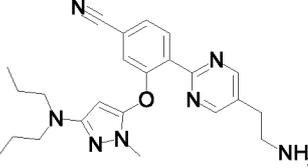
752	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted at the 4-position with a pyrimidin-2-yl group (which has a 2-aminoethyl group at its 5-position), at the 3-position with a pyridin-3-yl group (which has a 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl group at its 6-position), and at the 1-position with a nitrile group (-C≡N).</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пиридин-3-ил]оксибензонитрил
-----	---	---

Таблица 1-95

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
753		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пиридин-3-ил]оксибензонитрил
754		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
755		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
756		4-[6-[(3S)-3-аминопиперидин-1-карбонил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
757		4-[6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
758		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2-метилпропил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
759		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5(дипропиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

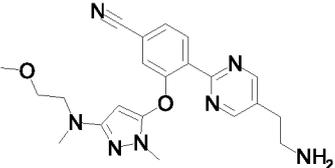
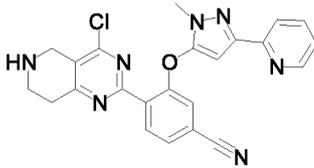
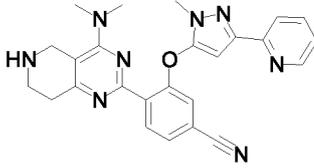
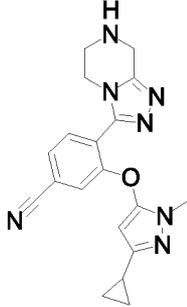
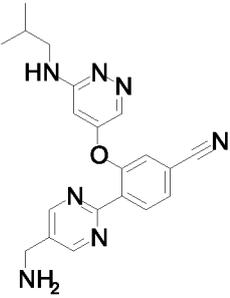
760		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
-----	---	--

Таблица 1-96

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
761		4-(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
762		4-[4-(диметиламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
763		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил)бензонитрил
764		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(пропан-2-иламино)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
765		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метилпропиламино)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил

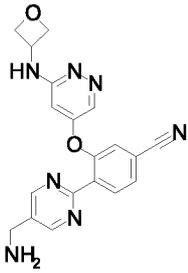
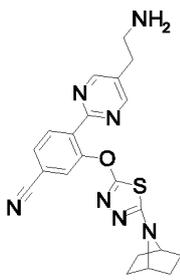
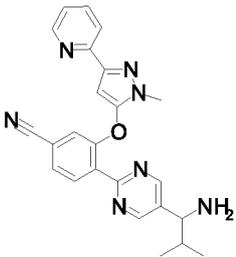
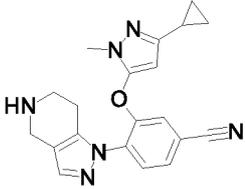
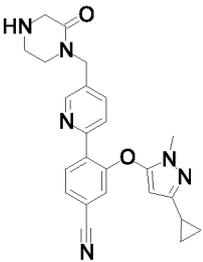
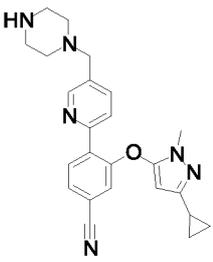
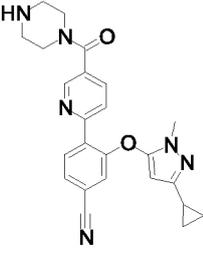
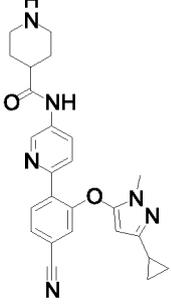
766		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(оксетан-3-иламино)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
767		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил
768		4-[5-(1-амино-2-метилпропил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-97

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
769		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[циклопропилметил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
770		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
771		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
772		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
773		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
774		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[этил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
775		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропан-2-ил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
776		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиримидин-2-ил)бензонитрил

Таблица 1-98

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
777		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)бензонитрил
778		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-[(2-оксопиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]бензонитрил
779		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил]бензонитрил
780		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-(пиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил]бензонитрил
781		N-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид

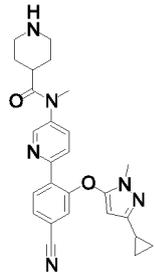
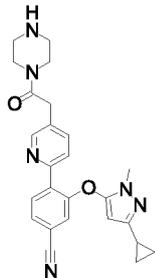
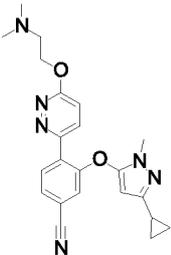
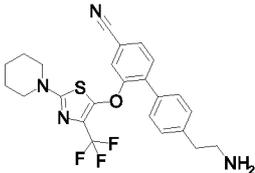
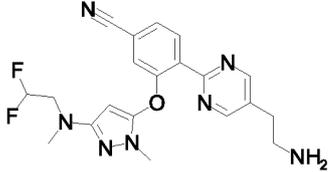
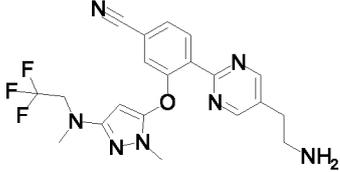
782		N-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид
783		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[5-(2-оксо-2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-ил]бензонитрил
784		3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-[6-[2-(диметиламино)этокси]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Таблица 1-99

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
785		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[2-пиперидин-1-ил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]окси]бензонитрил
786		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
787		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил

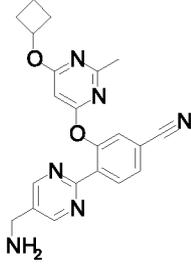
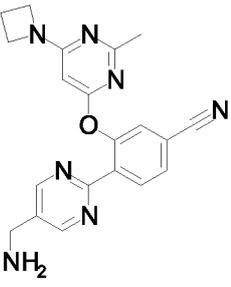
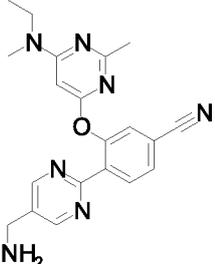
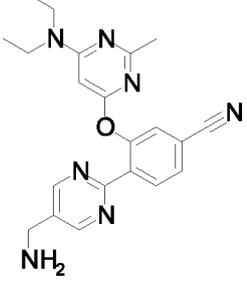
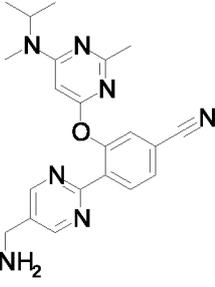
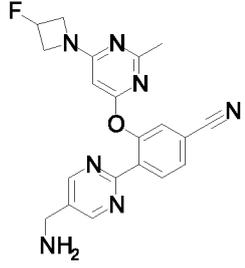
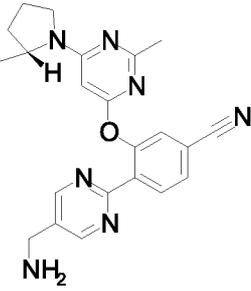
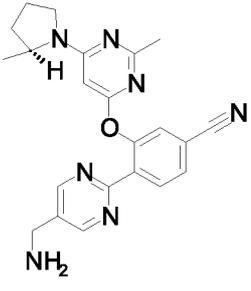
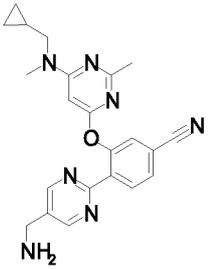
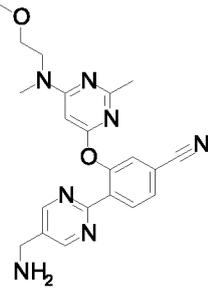
788		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклобутилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
789		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(азетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
790		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[этил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
791		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
792		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-100

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
793		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(3-фторазетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
794		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
795		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
796		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[циклопропилметил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
797		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

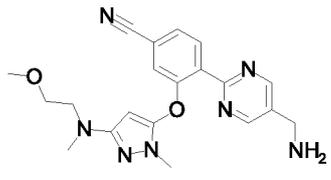
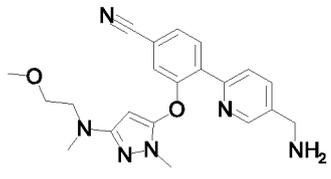
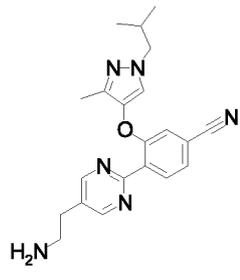
798		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
799		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[5-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
800		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[3-метоксипропил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-101

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
801		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
802		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
803		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил

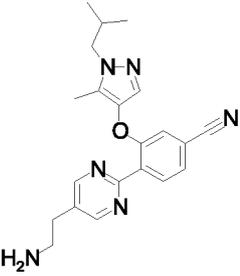
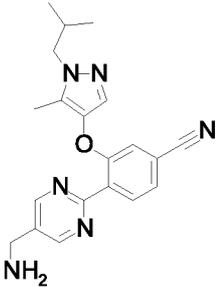
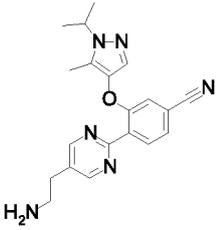
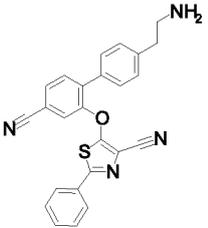
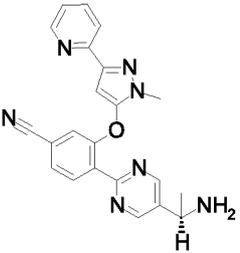
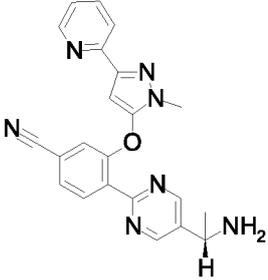
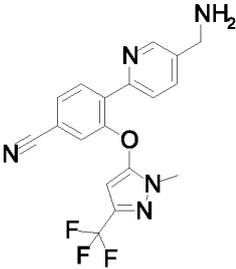
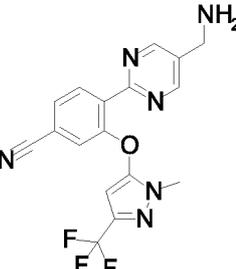
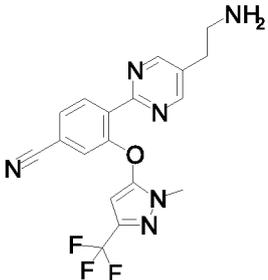
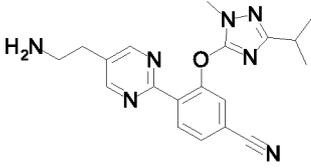
804		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
805		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
806		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
807		5-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенокси]-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбонитрил
808		4-[5-[(1R)-1-аминоэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-102

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
809		4-[5-[(1S)-1-аминоэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксибензонитрил
810		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
811		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
812		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
813		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пропан-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)окси]бензонитрил

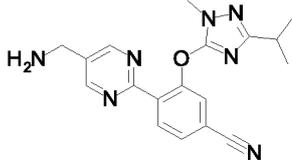
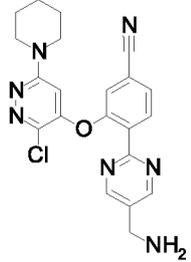
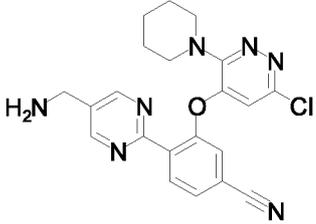
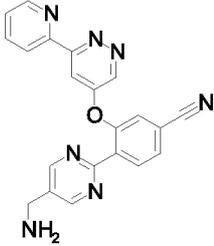
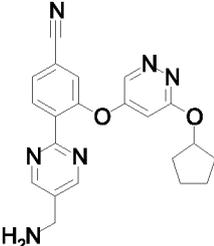
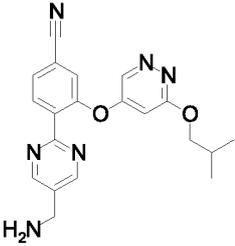
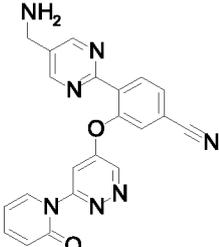
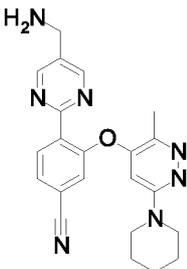
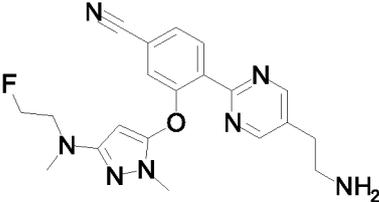
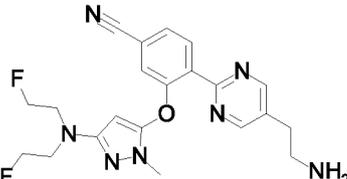
814		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пропан-2-ил-1,2,4-триазол-3-ил)окси]бензонитрил
815		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-хлор-6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
816		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-хлор-3-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-103

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
817		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиридин-2-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
818		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклопентилокси-пиридазин-4-ил)оксибензонитрил

819		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метилпропокси)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
820		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-оксопиридин-1-ил)пиридазин-4-ил]оксибензонитрил
821		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
822		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2-фторэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
823		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[бис(2-фторэтил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

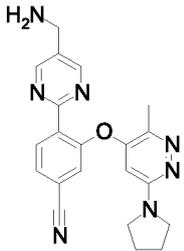
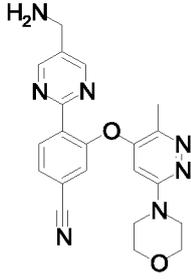
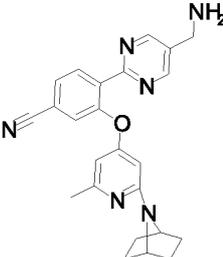
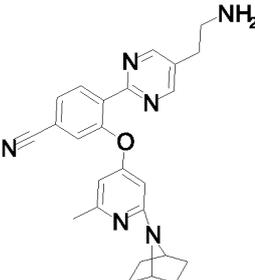
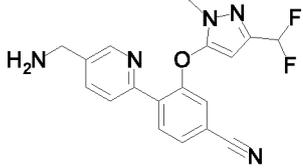
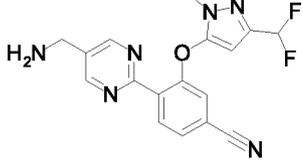
824	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring. At the 4-position of the benzene ring, there is a pyrimidin-2-yl group with a methylamino group (-CH₂NH₂) attached to the 5-position of the pyrimidine ring. At the 3-position of the benzene ring, there is an oxygen atom connected to a pyridazin-4-yl group. The pyridazin-4-yl group has a methyl group (-CH₃) at the 3-position and a pyrrolidin-1-yl group at the 6-position.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
-----	---	---

Таблица 1-104

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
825		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
826		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
827		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
828		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[5-(дифторметил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
829		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(дифторметил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

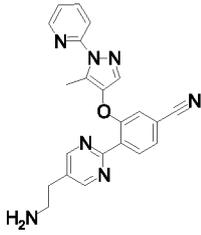
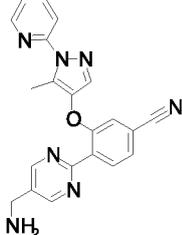
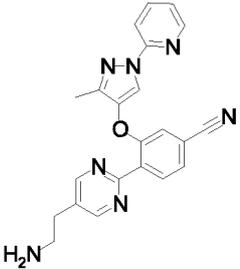
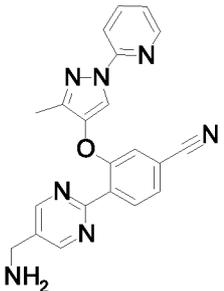
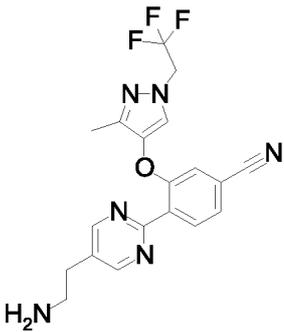
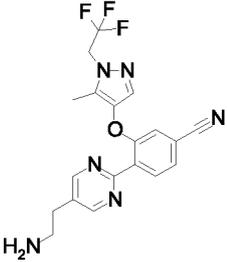
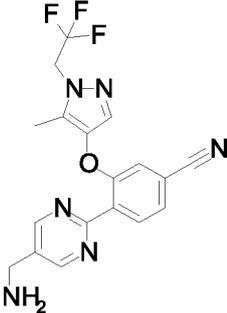
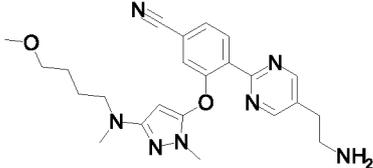
830		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил)оксибензонитрил
831		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил)оксибензонитрил
832		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-105

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
833		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил)оксибензонитрил

834		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
835		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
836		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
837		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
838		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[4-метоксибутил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

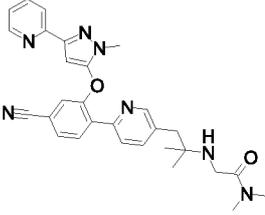
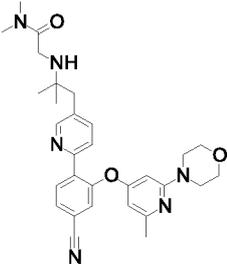
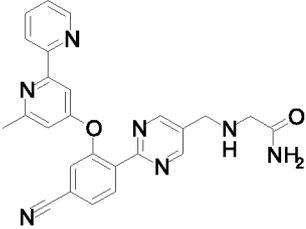
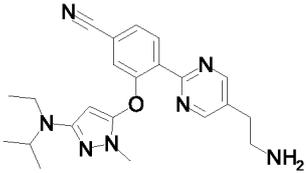
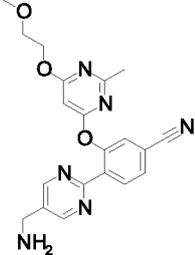
839		2-[[1-[6-[4-циано-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензил]амино]-N,N-диметилацетамид]]-N,N-диметилацетамид
840		2-[[1-[6-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензил]амино]-N,N-диметилацетамид]]-N,N-диметилацетамид

Таблица 1-106

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
841		2-[[2-[4-циано-2-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензил]метиламино]ацетамид]]-N,N-диметилацетамид
842		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
843		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

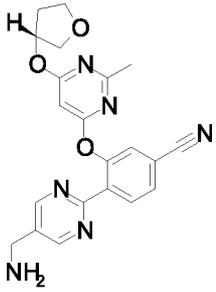
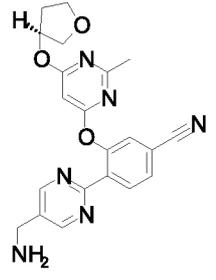
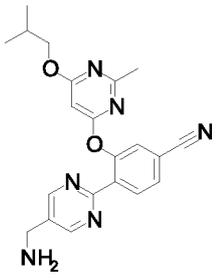
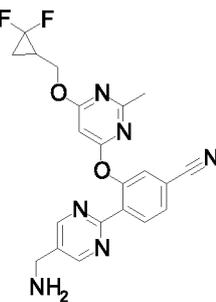
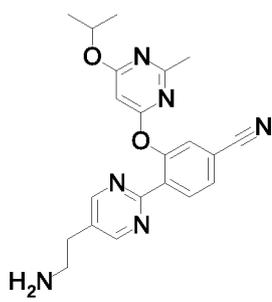
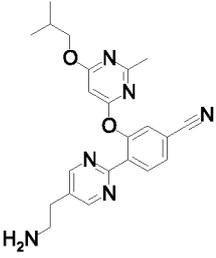
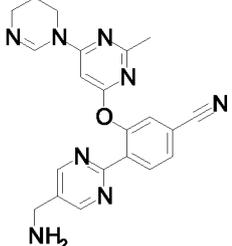
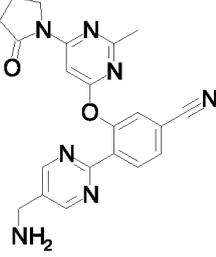
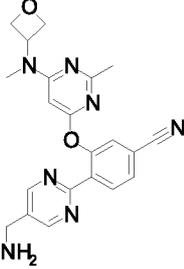
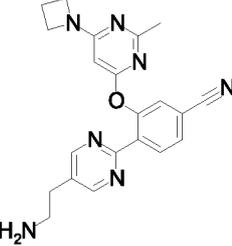
844		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-оксолан-3-ил]окси]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
845		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3S)-оксолан-3-ил]окси]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
846		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропокси)]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
847		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-2-метил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
848		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пропан-2-илокси)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-107

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
849		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
850		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(5,6-дигидро-4Н-пиримидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
851		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
852		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(оксетан-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
853		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(азетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

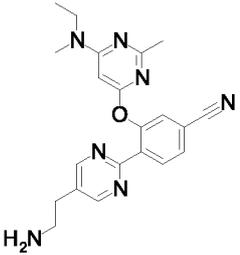
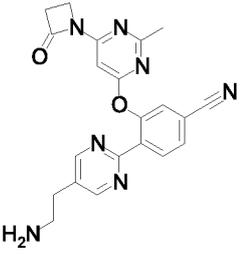
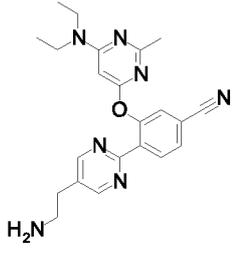
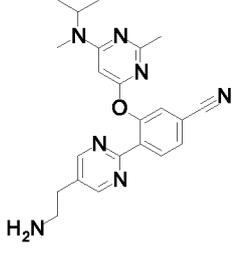
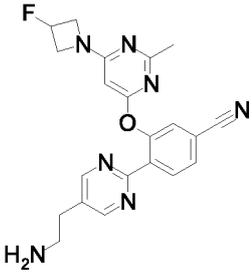
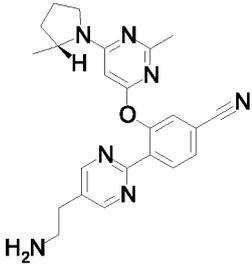
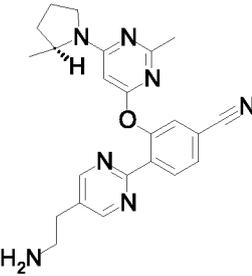
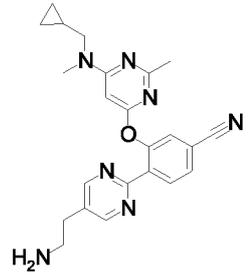
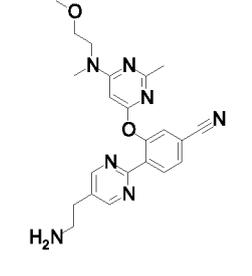
854		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[этил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
855		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-оксазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
856		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

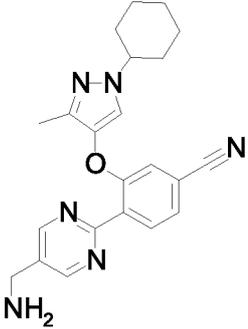
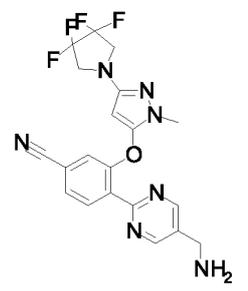
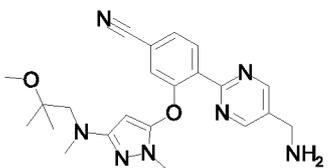
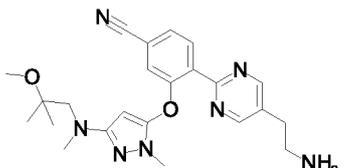
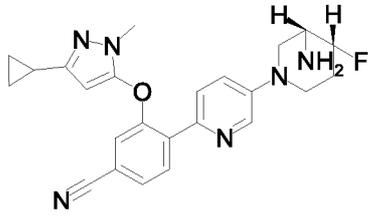
Таблица 1-108

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
857		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

858		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(3-фторазетидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
859		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
860		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
861		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[циклопропилметил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
862		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

863	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyrimidine ring at its 5-position. The pyrimidine ring has a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) at the 4-position. The benzene ring also has a pyrazole ring at the 3-position. The pyrazole ring has a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 2-(2-methylpropan-2-yloxy)ethylamino group (-CH₂CH₂N(CH₃)(OCH₂CH₂C(CH₃)₃)) at the 3-position.</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2-пропан-2-илоксиэтил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
864	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position and an oxygen atom at the 4-position. The oxygen atom is part of an ether linkage to a pyrimidine ring at its 5-position. The pyrimidine ring has a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) at the 4-position. The benzene ring also has a pyrazole ring at the 3-position. The pyrazole ring has a cyclohexyl group (-C₆H₁₁) at the 1-position and a methyl group (-CH₃) at the 3-position.</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-циклогексил-3-метилпиразол-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-109

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
865		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(1-циклогексил-3-метилпиразол-4-ил)оксибензонитрил
866		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
867		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[(2-метокси-2-метилпропил)-метиламино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
868		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[(2-метокси-2-метилпропил)-метиламино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
869		4-[5-[(4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил]пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

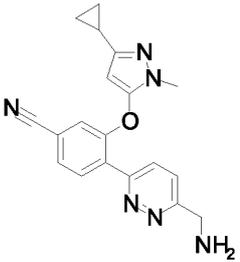
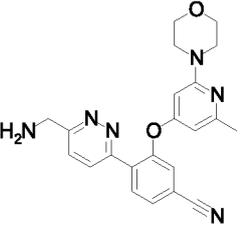
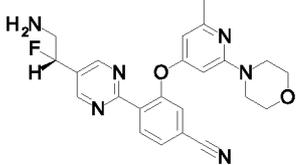
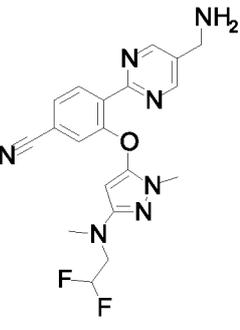
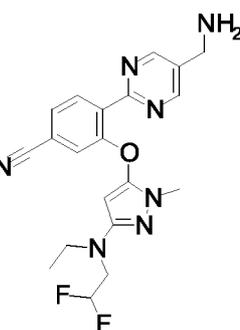
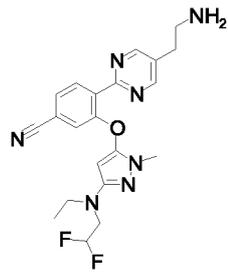
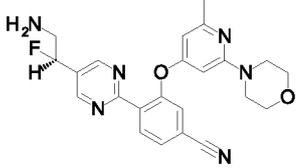
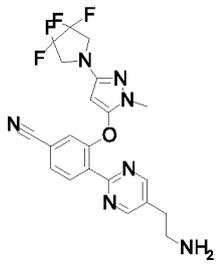
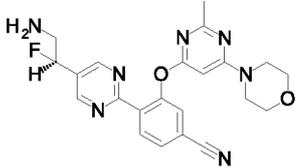
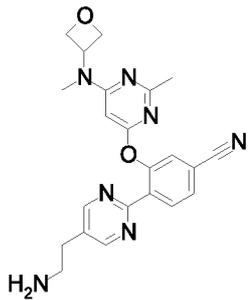
870		4-[6-(аминометил)пиридазин-3-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
871		4-[6-(аминометил)пиридазин-3-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
872		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

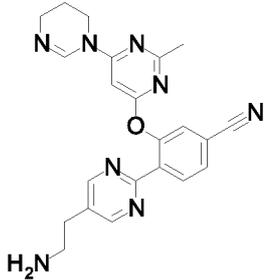
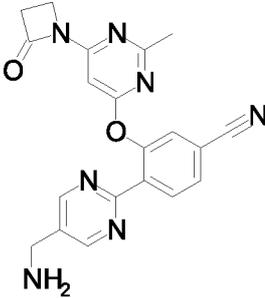
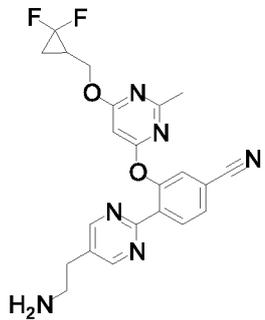
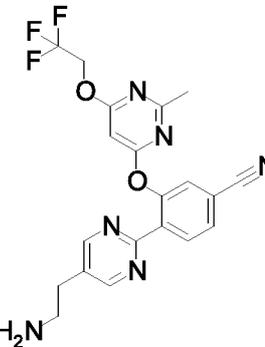
Таблица 1-110

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
873		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
874		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

875		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
876		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
877		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
878		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
879		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(оксетан-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

880	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring with three substituents: a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a 2-(2-aminophenyl)pyrimidin-5-yl group at the 4-position, and a 2-(2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)pyrimidin-6-yl)pyrimidin-4-yl group at the 3-position.</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
-----	--	--

Таблица 1-111

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
881		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(5,6-дигидро-4Н-пиримидин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
882		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-оксоазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
883		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
884		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

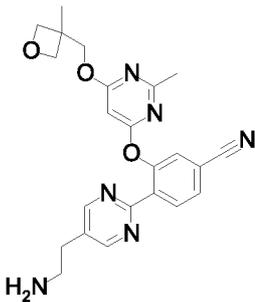
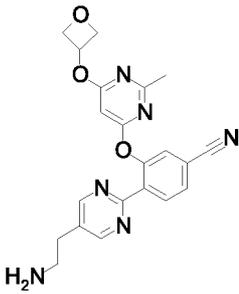
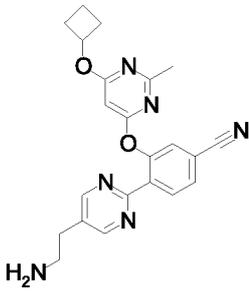
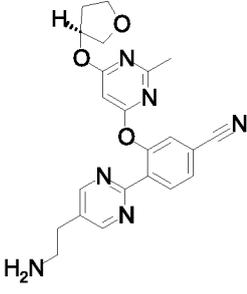
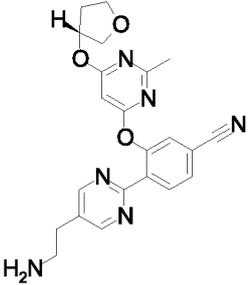
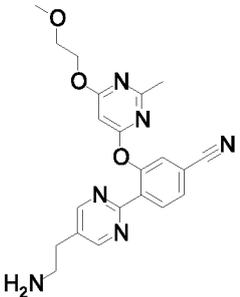
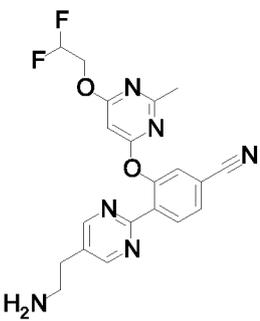
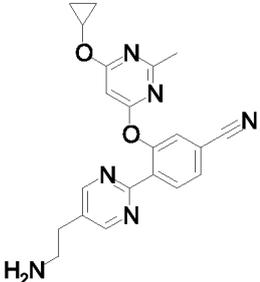
885		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
886		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
887		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклобутилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
888		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3S)-оксолан-3-ил]оксипиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-112

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
889		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-оксолан-3-ил]окси]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
890		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
891		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2,2-дифторэтокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
892		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклопропилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

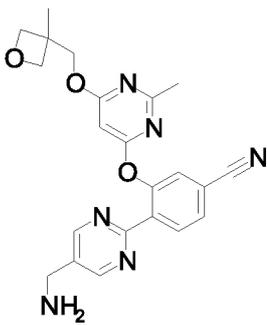
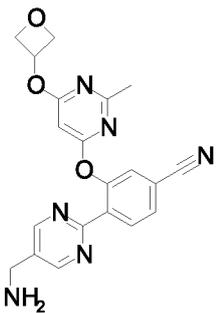
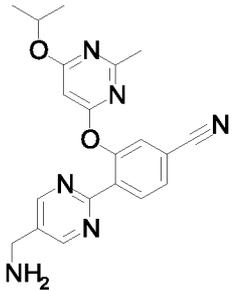
893		4-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
894		4-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
895		4-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(оксетан-3-илокси)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил
896		4-[5-(аминометил)пириимидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пропан-2-илокси)пириимидин-4-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-113

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
897		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2,2-дифторэтокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
898		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-циклопропилокси-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
899		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-2-метил-5-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
900		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-2-метил-5-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
901		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
902		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

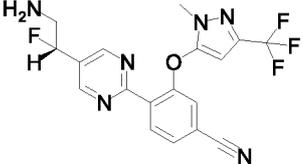
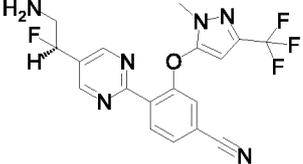
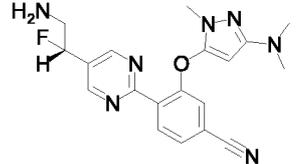
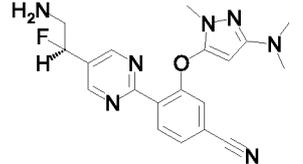
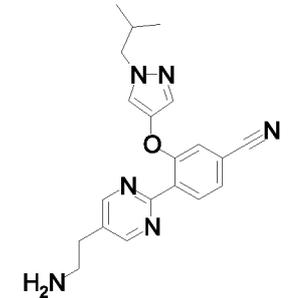
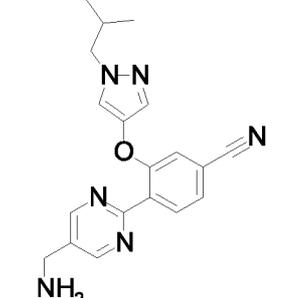
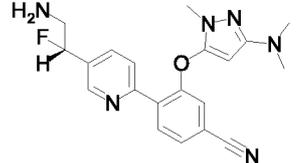
903		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
904		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-114

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
905		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
906		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
907		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
908		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
909		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

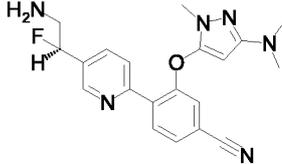
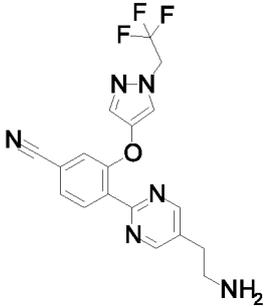
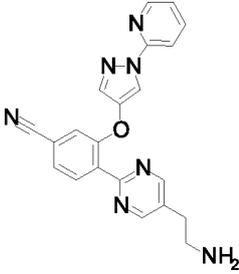
910		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
911		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
912		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-115

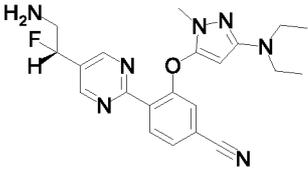
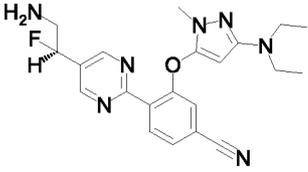
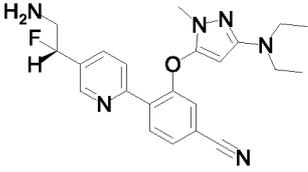
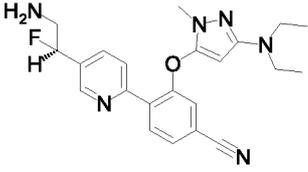
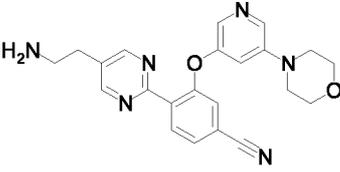
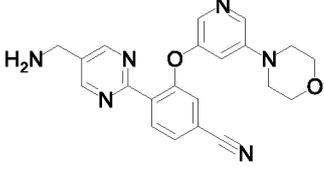
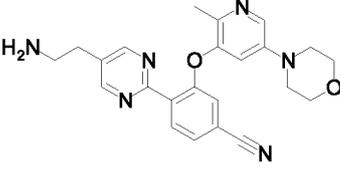
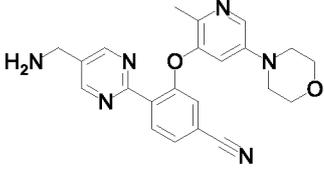
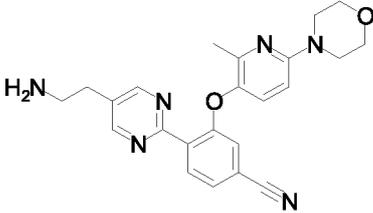
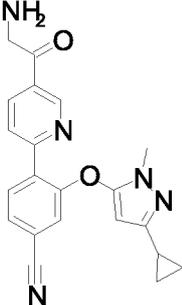
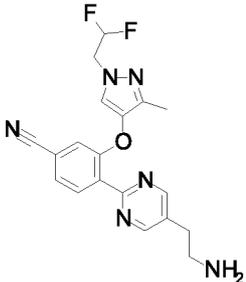
Соед-е	Структурная формула	Название соединения
913		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
914		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
915		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
916		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
917		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
918		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
919		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
920		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-116

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
921		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
922		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)оксибензонитрил
923		4-[5-(2-аминоацетил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
924		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-дифторэтил)-3-метилпиразол-4-ил]оксибензонитрил

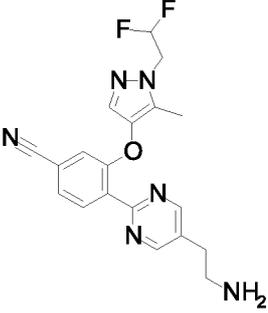
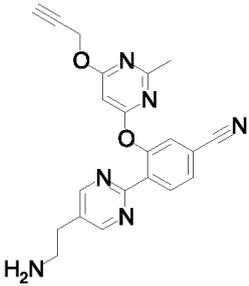
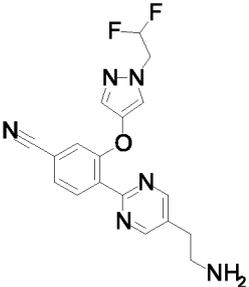
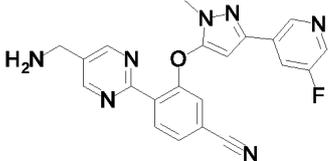
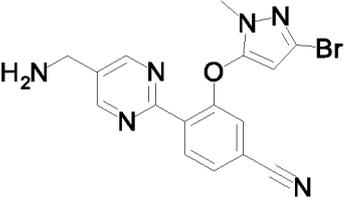
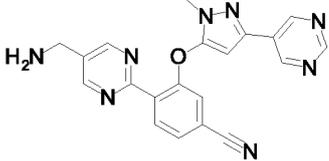
925		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-дифторэтил)-5-метилпиразол-4-ил]оксибензонитрил
926		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-проп-2-иноксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил
927		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
928		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-117

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
929		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
930		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиримидин-5-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

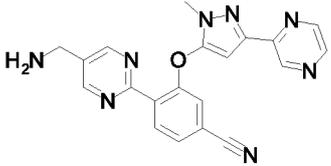
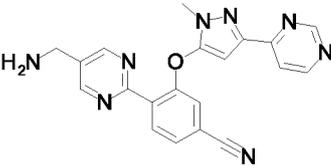
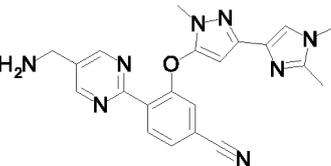
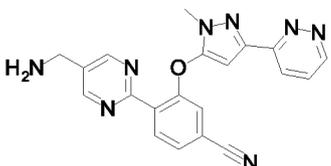
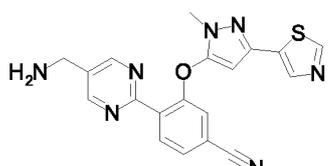
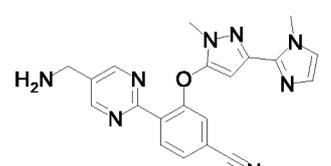
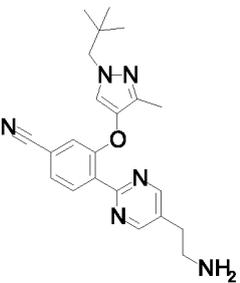
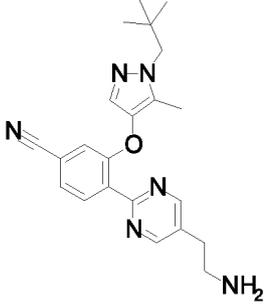
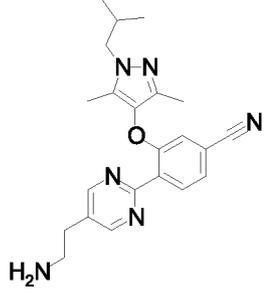
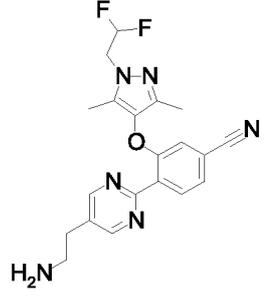
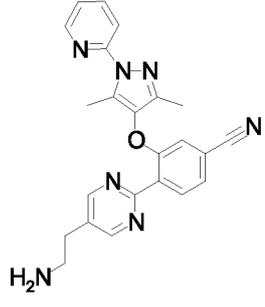
931		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиразин-2-ил)оксибензонитрил
932		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиримидин-4-ил)оксибензонитрил
933		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(1,2-диметилимидазол-4-ил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
934		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридазин-3-ил)оксибензонитрил
935		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
936		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1-метилимидазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-118

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
937		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-диметилпропил)-3-метилпиразол-4-ил]оксибензонитрил

938		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-диметилпропил)-5-метилпиразол-4-ил]оксибензонитрил
939		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3,5-диметил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
940		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-дифторэтил)-3,5-диметилпиразол-4-ил]оксибензонитрил
941		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3,5-диметил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил

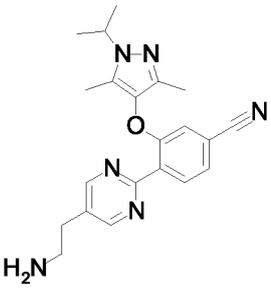
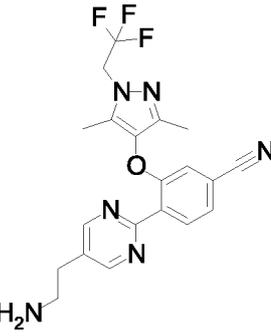
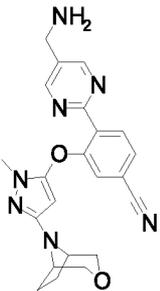
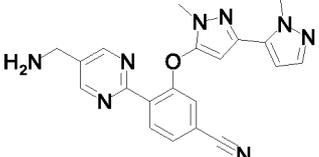
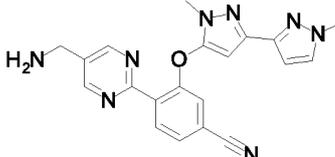
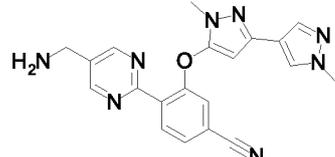
942		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3,5-диметил-1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
943		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
944		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-119

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
945		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
946		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1-метилпиразол-3-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
947		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

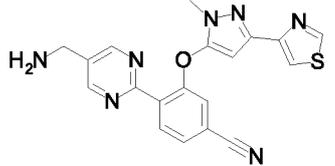
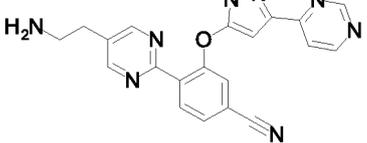
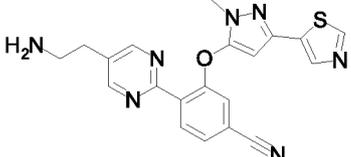
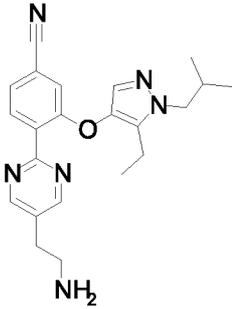
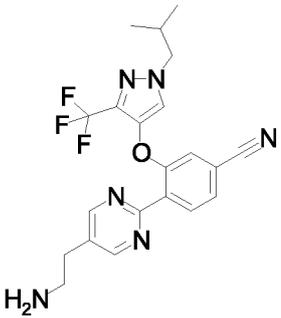
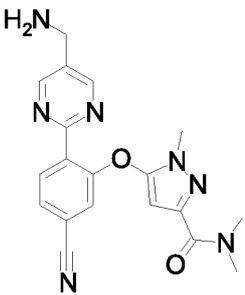
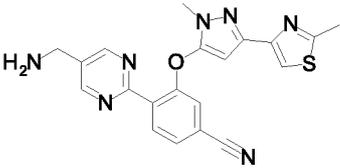
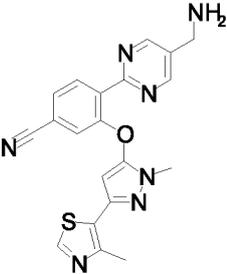
948		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
949		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиримидин-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
950		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиразин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
951		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
952		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-120

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
953		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-этил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил

954		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-этил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
955		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
956		5-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-карбоксамид
957		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
958		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

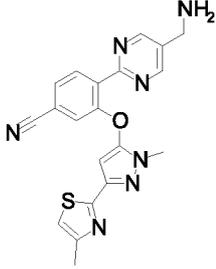
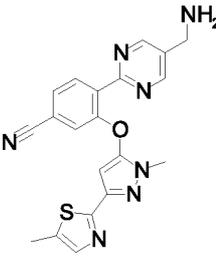
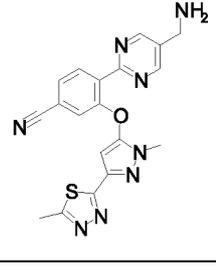
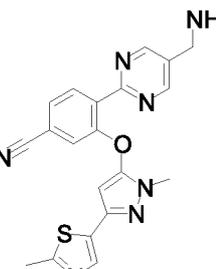
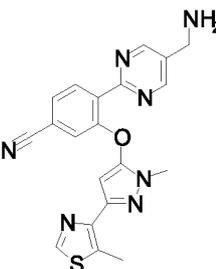
959		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
960		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-121

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
961		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
962		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
963		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

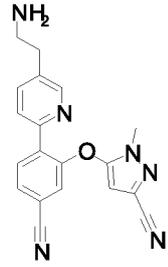
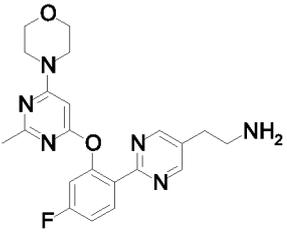
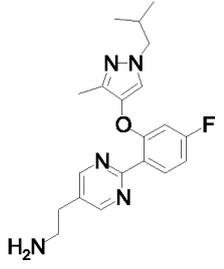
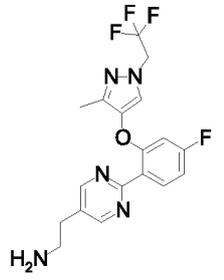
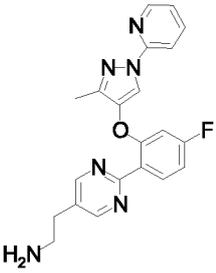
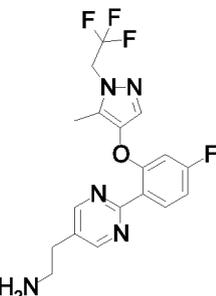
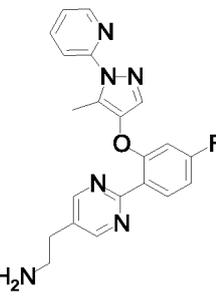
964		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-цианофенокси]-1-метилпиразол-3-карбонитрил
965		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
966		2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
967		2-[2-[4-фтор-2-[5-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
968		2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин

Таблица 1-122

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
969		2-[2-[4-фтор-2-(3-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил]оксибензил]этанамин
970		2-[2-[4-фтор-2-[5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензил]этанамин
971		2-[2-[4-фтор-2-(5-метил-1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил]оксибензил]этанамин
972		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
973		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензил]этанамин
974		[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензил]метанамин

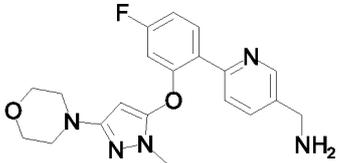
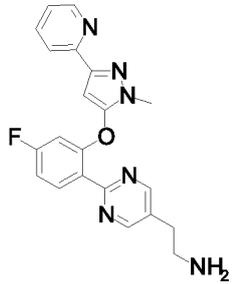
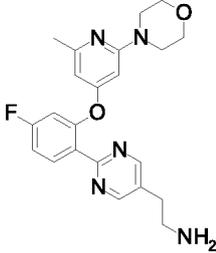
975		2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
976		[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин

Таблица 1-123

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
977		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
978		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
979		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
980		2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин

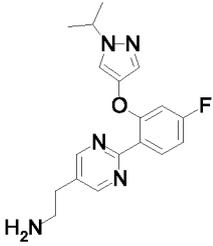
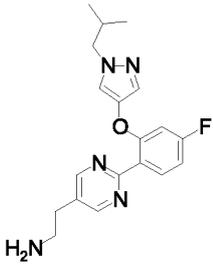
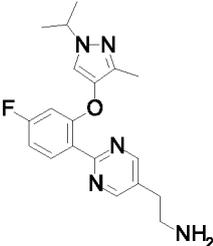
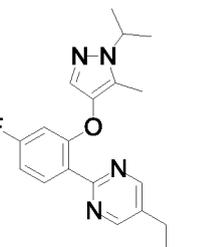
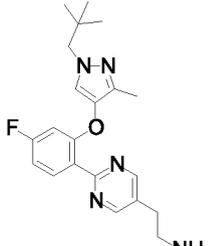
981		2-[2-[4-фтор-2-(1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
982		2-[2-[4-фтор-2-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
983		2-[2-[4-фтор-2-(3-метил-1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
984		2-[2-[4-фтор-2-(5-метил-1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин

Таблица 1-124

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
985		2-[2-[2-[1-(2,2-диметилпропил)-3-метилпиразол-4-ил]окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]этанамин

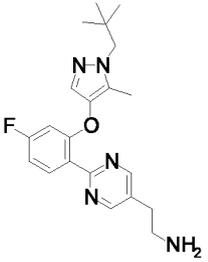
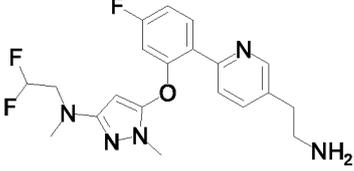
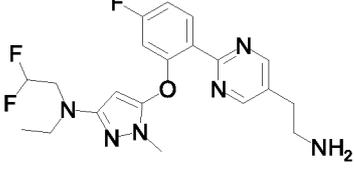
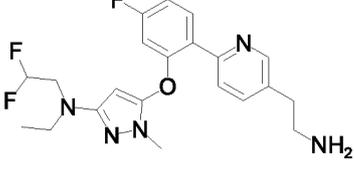
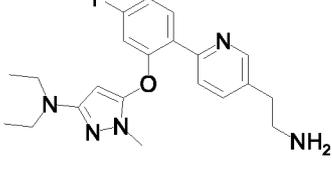
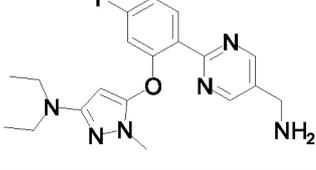
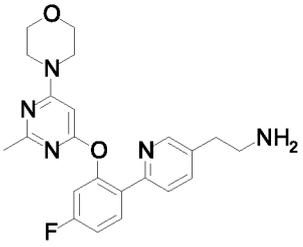
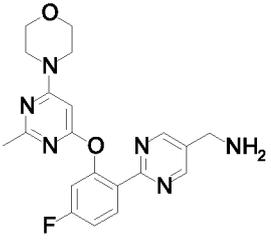
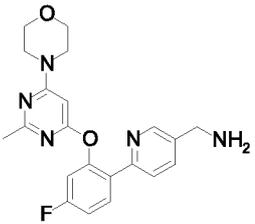
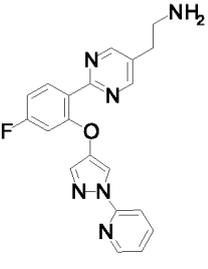
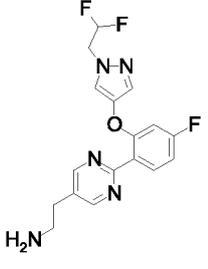
986		2-[2-[2-[1-(2,2-диметилпропил)-5-метилпиразол-4-ил]окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]этанамин
987		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
988		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
989		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
990		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
991		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
992		5-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин

Таблица 1-125

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
993		5-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
994		5-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
995		[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
996		[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
997		5-[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин
998		5-[2-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин
999		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин
1000		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин

Таблица 1-126

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1001		2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1002		[2-[4-фтор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]метанамин
1003		[6-[4-фтор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1004		2-[2-[4-фтор-2-(1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]этанамин
1005		2-[2-[2-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]окси-4-фторфенил]пиридин-5-ил]этанамин

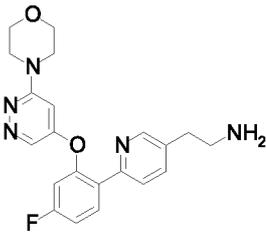
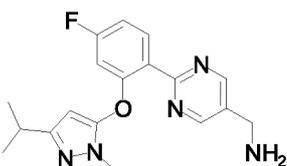
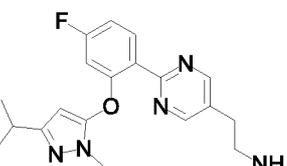
1006		2-[6-[4-фтор-2-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1007		[2-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1008		[6-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин

Таблица 1-127

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1009		2-[2-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1010		2-[6-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1011		[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1012		[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1013		2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин

1014		2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1015		[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1016		[6-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-3-ил]метанамин

Таблица 1-128

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1017		2-[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1018		2-[6-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-3-ил]этанамин
1019		2-[2-[4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин

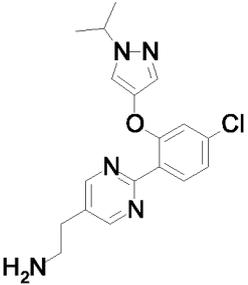
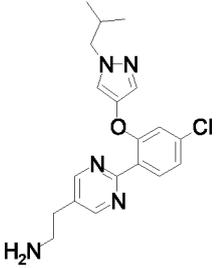
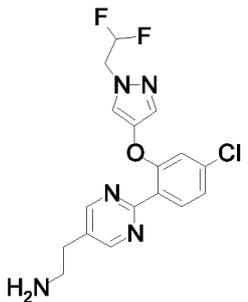
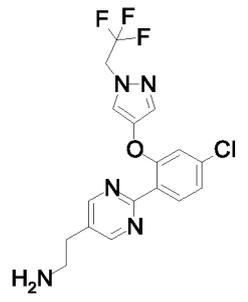
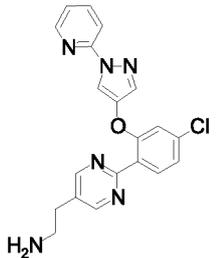
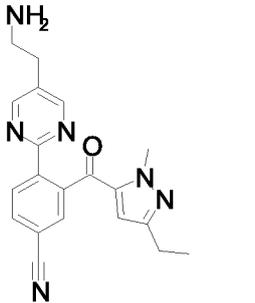
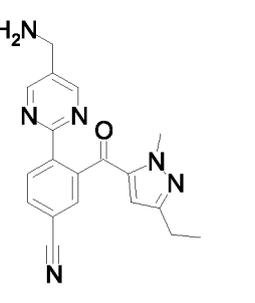
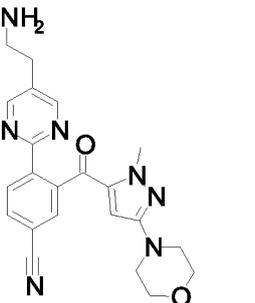
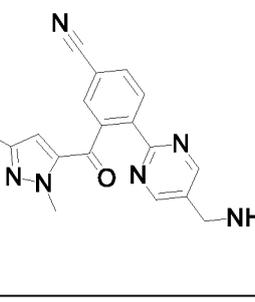
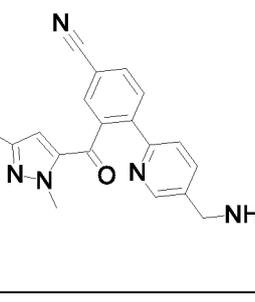
1020		2-[2-[4-хлор-2-(1-пропан-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
1021		2-[2-[4-хлор-2-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
1022		2-[2-[4-хлор-2-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
1023		2-[2-[4-хлор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
1024		2-[2-[4-хлор-2-(1-пиридин-2-ил)пиразол-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин

Таблица 1-129

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1025		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1026		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1027		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1028		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1029		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

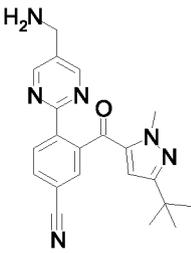
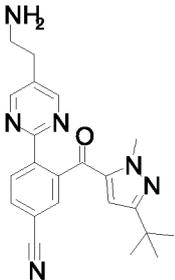
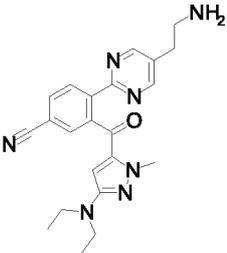
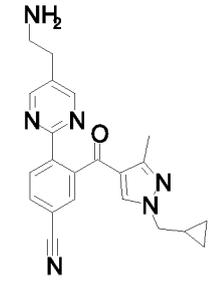
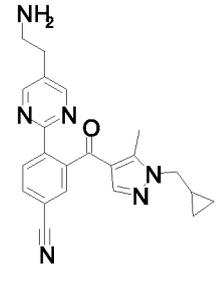
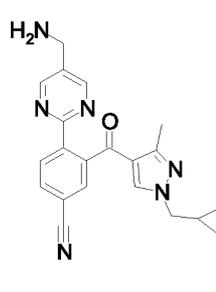
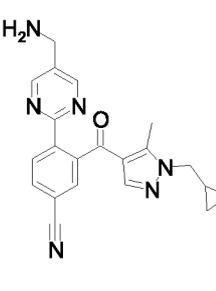
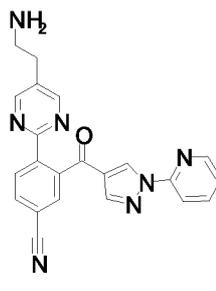
1030		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1031		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1032		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

Таблица 1-130

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1033		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)-3-метилпиразол-4-карбонил]бензонитрил
1034		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)-5-метилпиразол-4-карбонил]бензонитрил
1035		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)-3-метилпиразол-4-карбонил]бензонитрил
1036		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)-5-метилпиразол-4-карбонил]бензонитрил
1037		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил

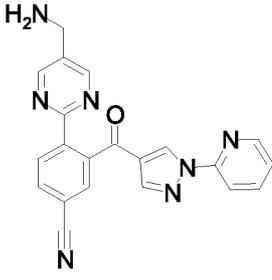
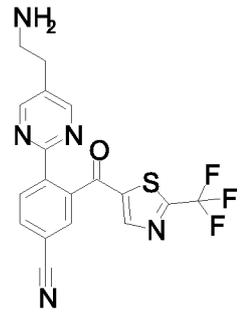
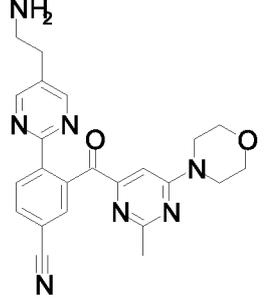
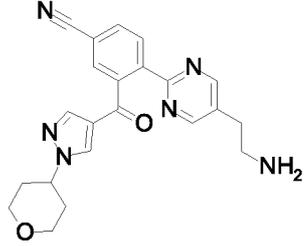
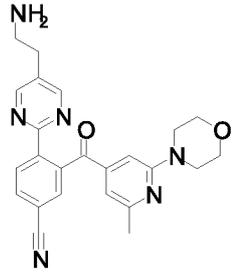
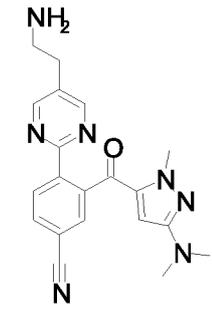
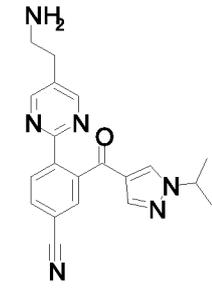
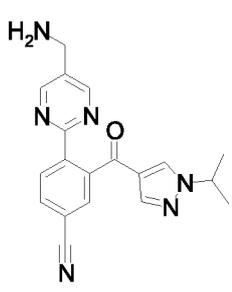
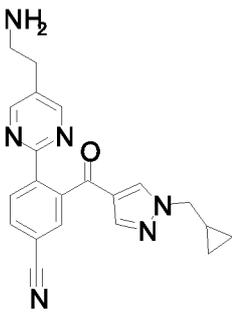
1038		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1039		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонил]бензонитрил
1040		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил

Таблица 1-131

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1041		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(оксан-4-ил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил

1042		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил
1043		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
1044		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1045		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1046		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил

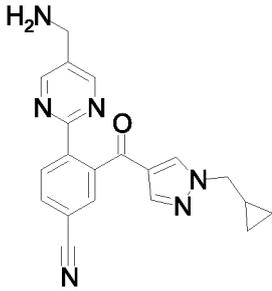
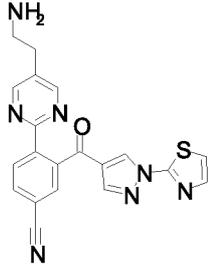
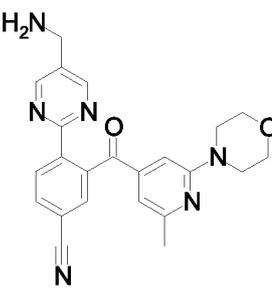
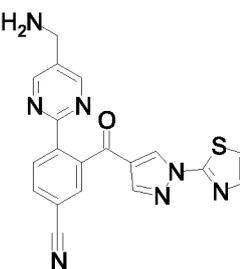
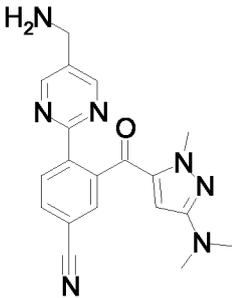
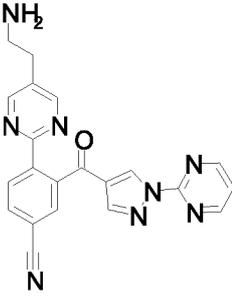
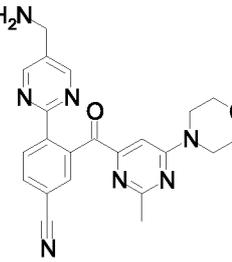
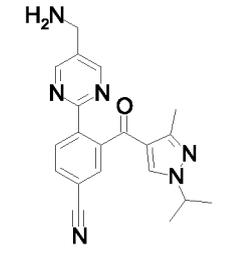
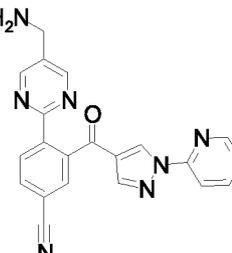
1047		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(циклопропилметил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил
1048		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил

Таблица 1-132

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1049		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил
1050		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил

1051		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
1052		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиримидин-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1053		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-карбонил)бензонитрил
1054		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пропан-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1055		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиримидин-4-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил

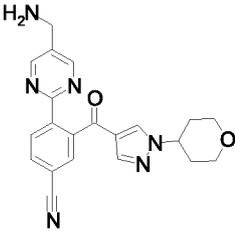
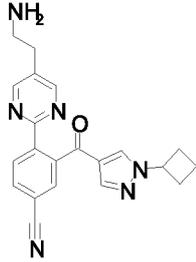
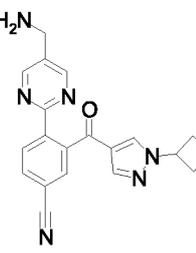
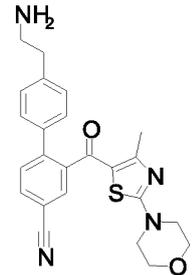
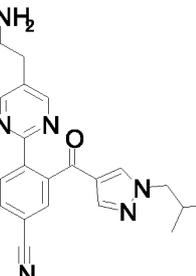
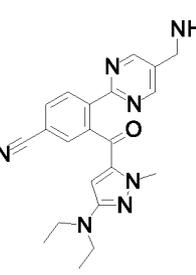
1056	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted at the 4-position with a cyano group (-C≡N), at the 3-position with a carbonyl group (-C(=O)-) linked to a 1-(oxan-4-yl)pyrazole ring, and at the 2-position with a 5-(aminометил)pyrimidin-2-yl group (-CH₂NH₂).</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(оксан-4-ил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил
------	--	--

Таблица 1-133

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1057		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-циклобутилпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1058		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(1-циклобутилпиразол-4-карбонил)бензонитрил
1059		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил
1060		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-карбонил]бензонитрил
1061		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

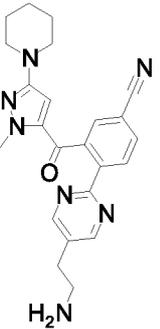
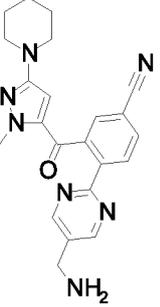
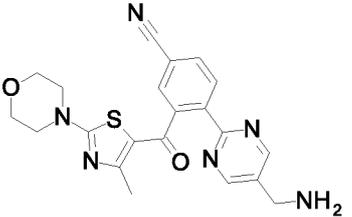
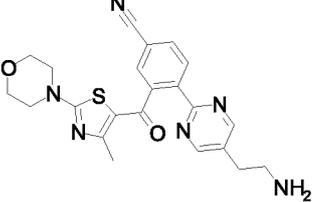
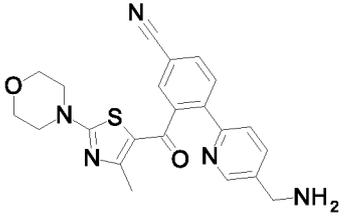
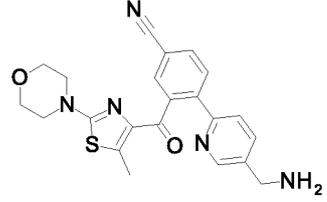
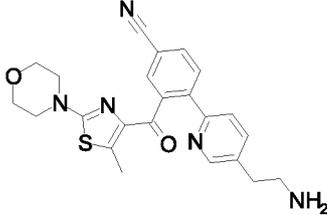
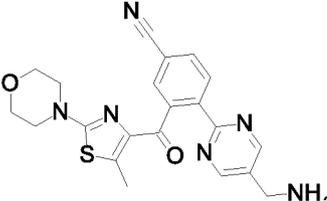
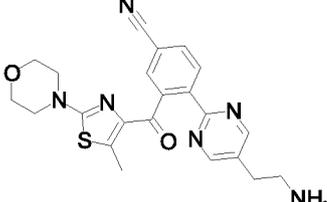
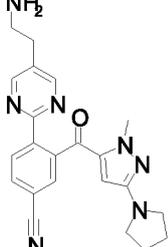
1062		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1063		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
1064		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил

Таблица 1-134

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1065		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил
1066		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил

1067		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбонил)бензонитрил
1068		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбонил)бензонитрил
1069		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбонил)бензонитрил
1070		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбонил)бензонитрил
1071		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

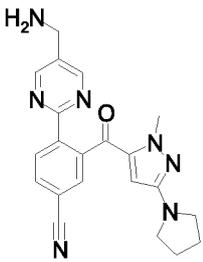
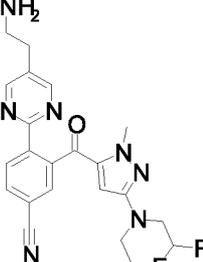
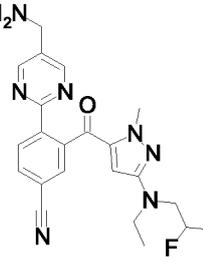
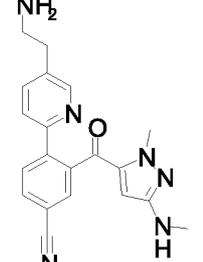
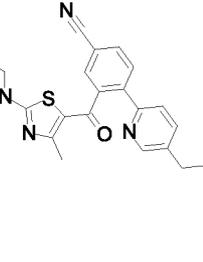
1072		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
------	---	---

Таблица 1-135

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1073		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
1074		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
1075		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(метиламино)пиразол-3-карбонил]бензонитрил
1076		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил

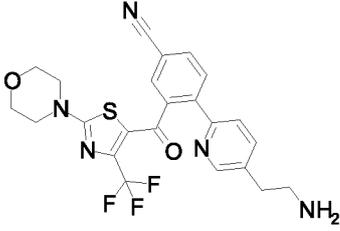
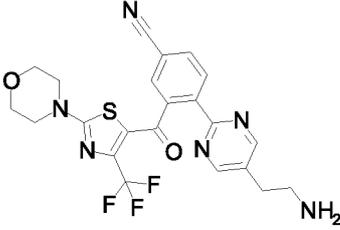
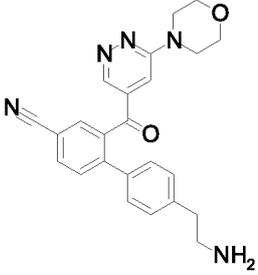
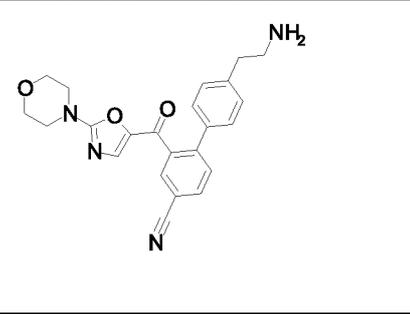
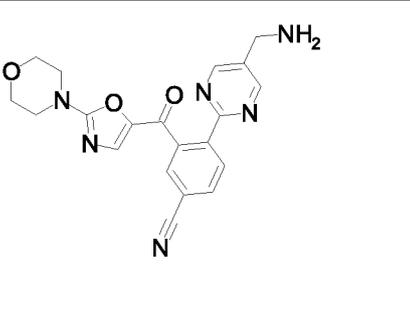
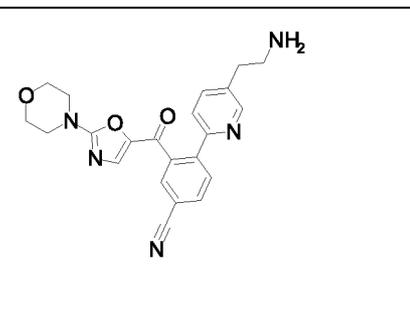
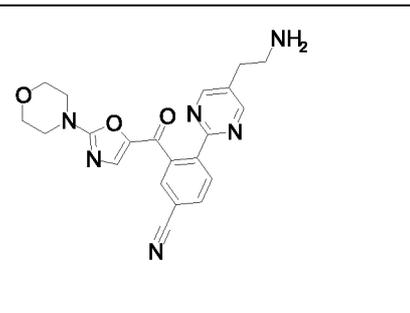
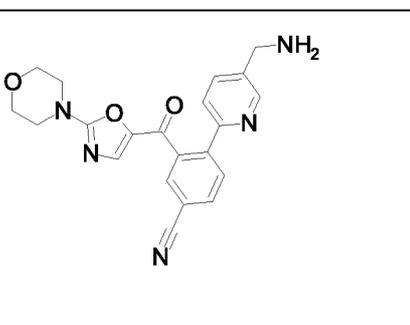
1077		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-морфолин-4-ил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонил]бензонитрил
1078		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-морфолин-4-ил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонил]бензонитрил
1079		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-карбонил)бензонитрил
1080		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-морфолин-4-ил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонил]бензонитрил

Таблица 1-136

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1081		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-морфолин-4-ил-1,3-оксазол-5-карбонил)бензонитрил
1082		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-морфолин-4-ил-1,3-оксазол-5-карбонил)бензонитрил
1083		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-морфолин-4-ил-1,3-оксазол-5-карбонил)бензонитрил
1084		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-морфолин-4-ил-1,3-оксазол-5-карбонил)бензонитрил
1085		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-морфолин-4-ил-1,3-оксазол-5-карбонил)бензонитрил

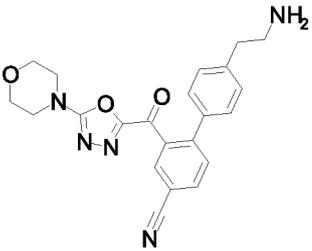
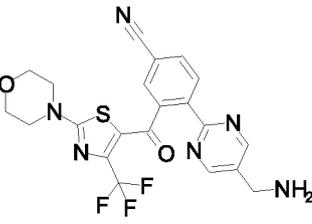
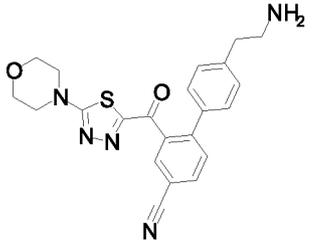
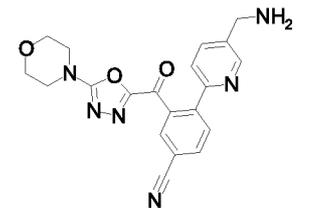
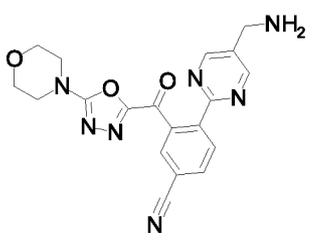
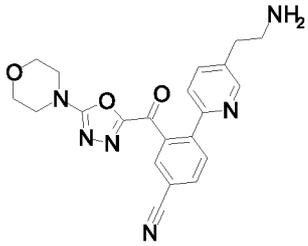
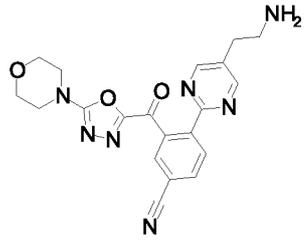
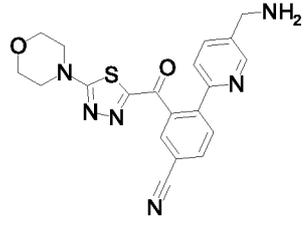
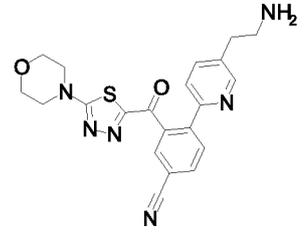
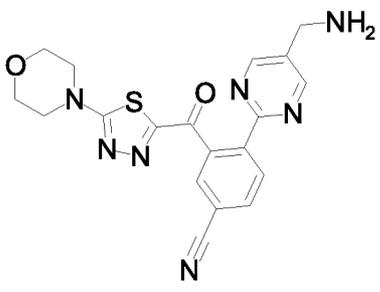
1086		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1087		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-морфолин-4-ил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонил]бензонитрил
1088		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбонил)бензонитрил

Таблица 1-137

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1089		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1090		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)бензонитрил

1091		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1092		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1093		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1094		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбонил)бензонитрил
1095		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбонил)бензонитрил

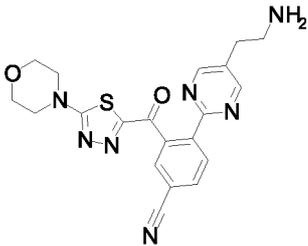
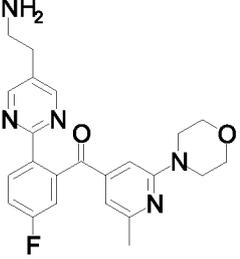
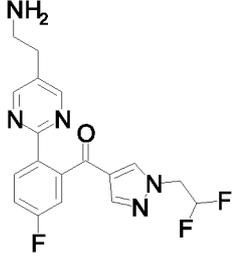
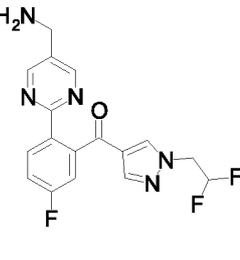
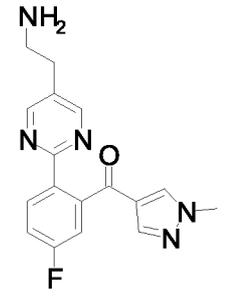
1096	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring substituted at the 1, 3, and 4 positions. At the 1-position, there is a cyano group (-C≡N). At the 3-position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a 1,3,4-thiadiazole ring, which is further substituted at the 5-position with a morpholine ring. At the 4-position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a pyrimidine ring, which is further substituted at the 2-position with a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂).</p>	4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-карбонил)бензонитрил
------	--	---

Таблица 1-138

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1097		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)метанон
1098		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]метанон
1099		[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]метанон
1100		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-(1-метилпиразол-4-ил)метанон

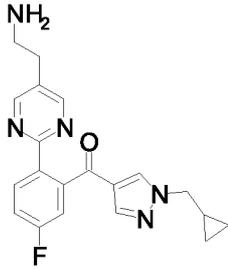
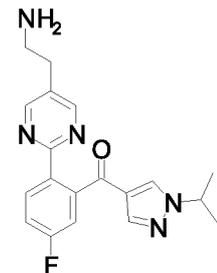
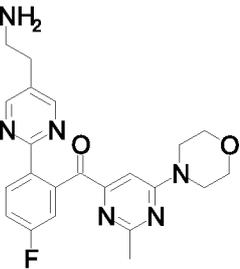
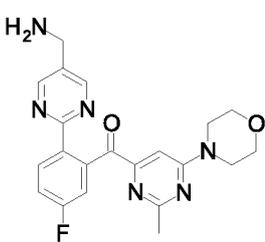
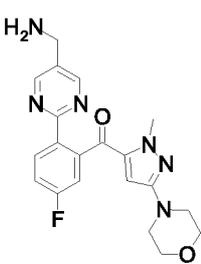
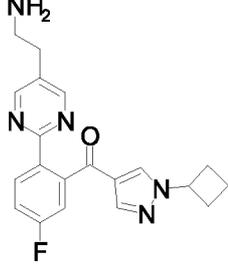
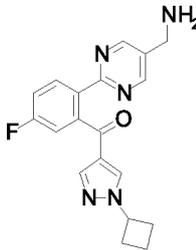
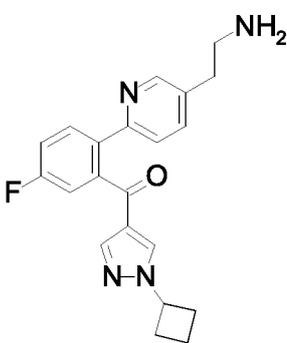
1101		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[1-(циклопропилметил)пиразол-4-ил]метанон
1102		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[1-пропан-2-илпиразол-4-ил]метанон
1103		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]метанон
1104		[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]метанон

Таблица 1-139

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1105		[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-[2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил]метанон

1106		[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенил]-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)метанон
1107		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)метанон
1108		[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-(1-циклобутилпиразол-4-ил)метанон
1109		[2-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенил]-(1-циклобутилпиразол-4-ил)метанон
1110		[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенил]-(1-циклобутилпиразол-4-ил)метанон

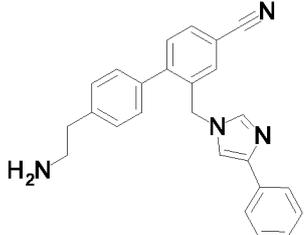
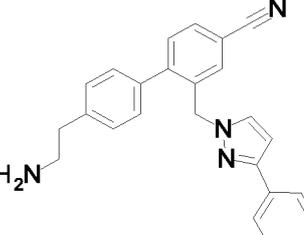
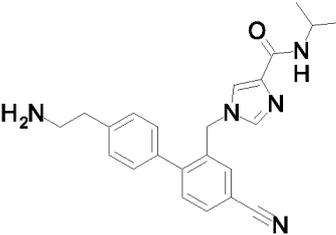
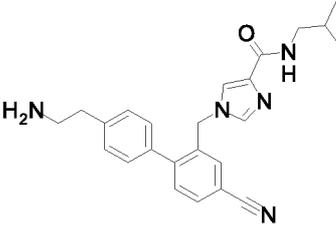
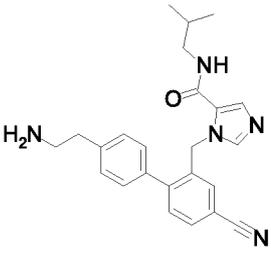
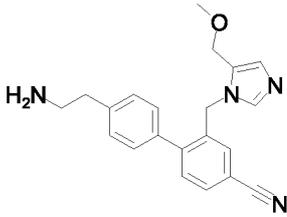
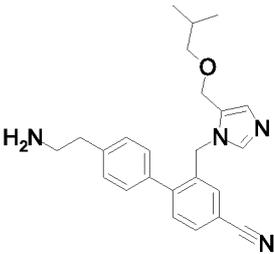
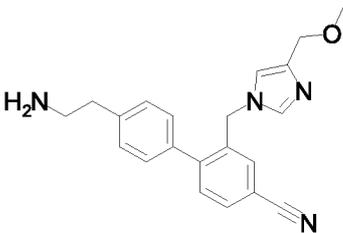
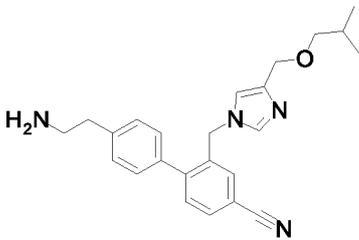
1111		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1112		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(3-фенилпиразол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-140

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1113		1-[[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенил]метил]-N-пропан-2-илимидазол-4-карбоксамид
1114		1-[[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенил]метил]-N-(2-метилпропил)имидазол-4-карбоксамид

1115		3-[[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-цианофенил]метил]-N-(2-метилпропил)имидазол-4-карбоксамид
1116		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[5-(метоксиметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1117		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[5-(2-метилпропоксиметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1118		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[4-(метоксиметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1119		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[4-(2-метилпропоксиметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил

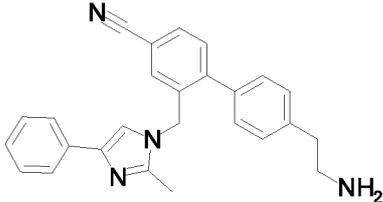
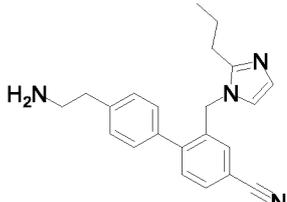
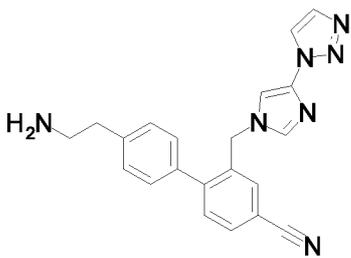
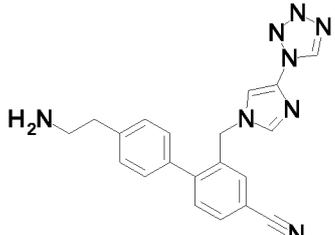
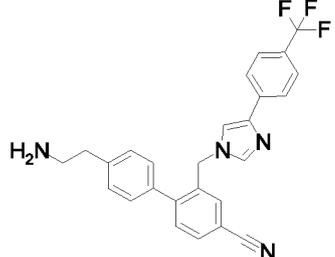
1120		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
------	---	---

Таблица 1-141

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1121		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[(2-пропилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1122		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[4-(триазол-1-ил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1123		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[4-(тетразол-1-ил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1124		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[4-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил

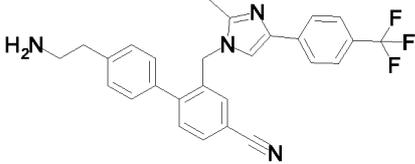
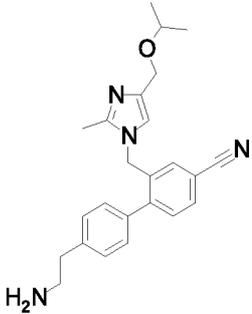
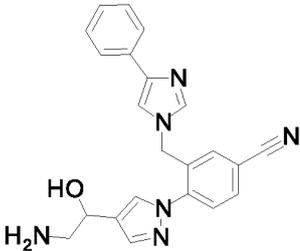
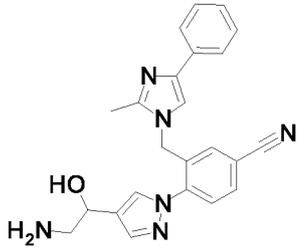
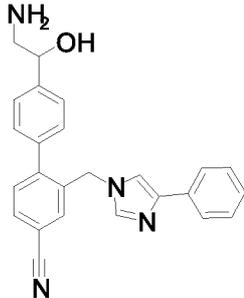
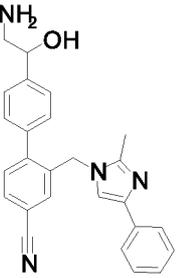
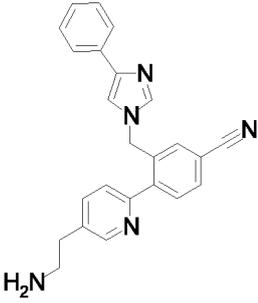
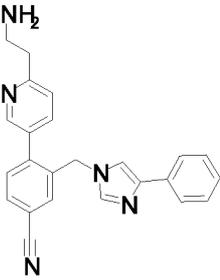
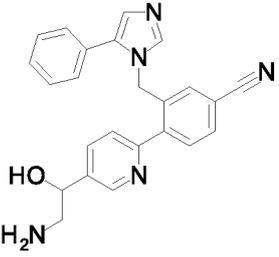
1125		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[2-метил-4-[4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1126		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[[2-метил-4-(пропан-2-илоксиметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1127		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1128		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиразол-1-ил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-142

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1129		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

1130		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1131		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1132		4-[6-(2-аминоэтил)пиридин-3-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1133		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[(5-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

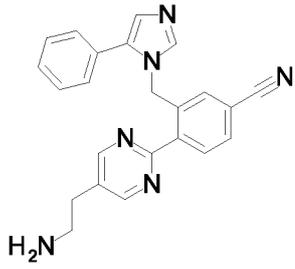
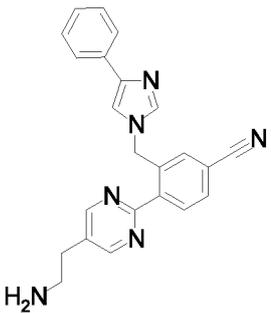
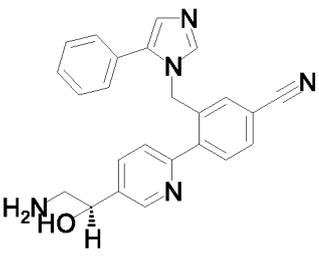
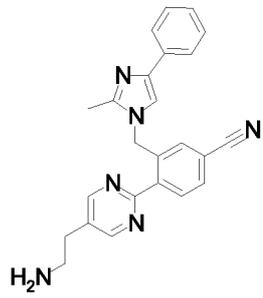
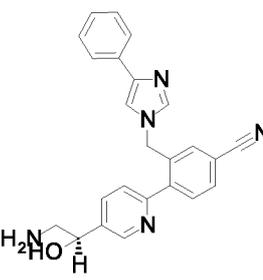
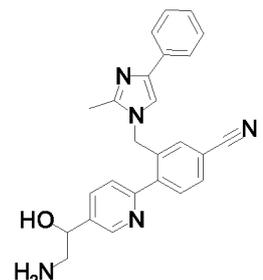
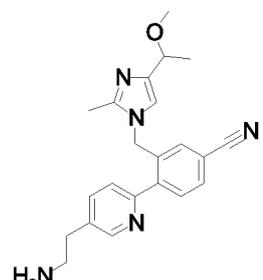
1134		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1135		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1136		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[(5-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-143

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1137		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1138		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1139		4-[5-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1140		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(1-метоксиэтил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил

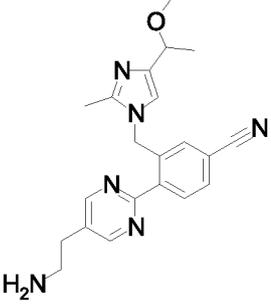
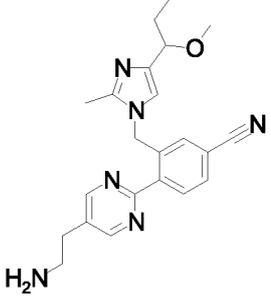
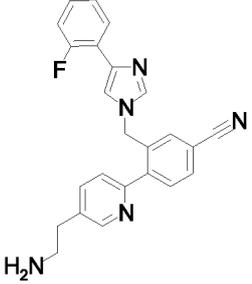
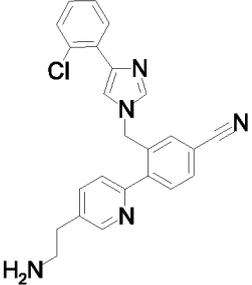
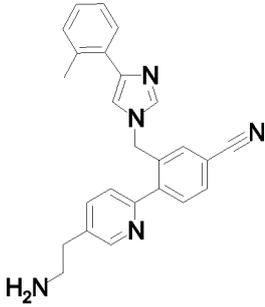
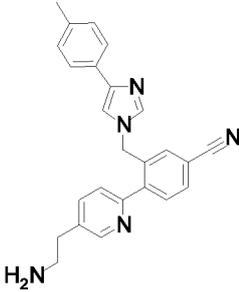
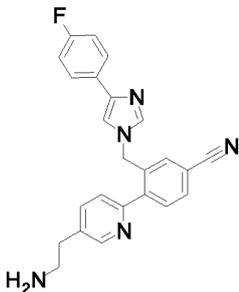
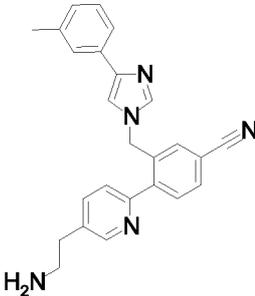
1141		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(1-метоксиэтил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1142		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(1-метоксипропил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1143		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(2-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1144		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(2-хлорфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-144

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1145		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(2-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1146		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(4-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1147		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(4-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1148		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(3-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил

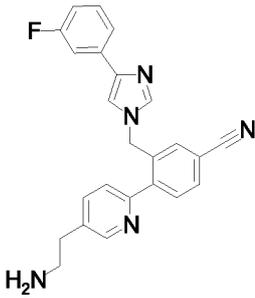
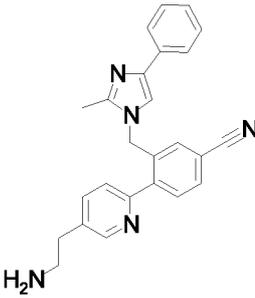
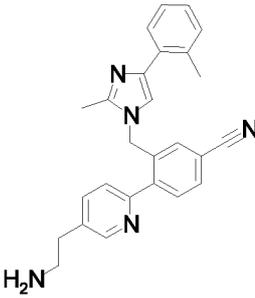
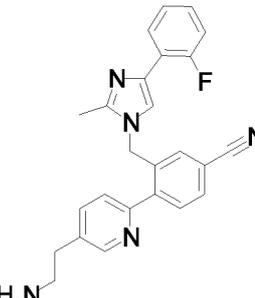
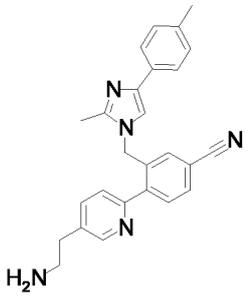
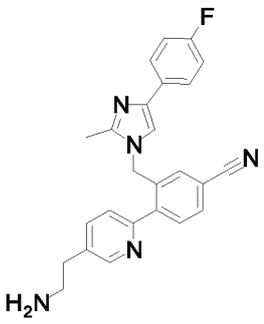
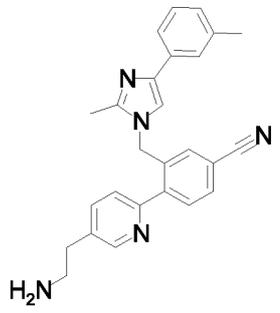
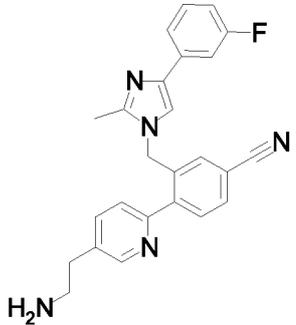
1149		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(3-фторфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1150		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1151		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(2-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1152		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(2-фторфенил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-145

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1153		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(4-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1154		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(4-фторфенил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1155		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(3-метилфенил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1156		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(3-фторфенил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил

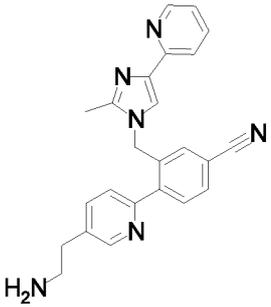
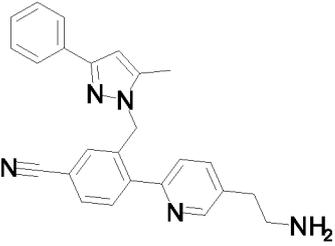
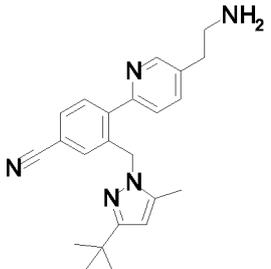
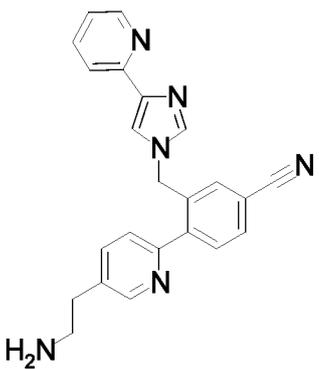
1157		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-4-пиридин-2-илимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1158		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(5-метил-3-фенилпиразол-1-ил)метил]бензонитрил
1159		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(3-трет-бутил-5-метилпиразол-1-ил)метил]бензонитрил
1160		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(4-пиридин-2-илимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-146

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1161		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиридин-2-ил]-3-[[4-(3-фторфенил)-2-метилимидазол-1-ил]метил] бензонитрил
1162		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил] пиридин-2-ил]-3-[[4-(3-фторфенил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1163		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(оксан-4-ил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1164		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(оксан-4-ил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1165		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиридин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(оксан-4-ил)имидазол-1-ил]метил]]бензонитрил

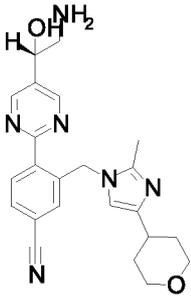
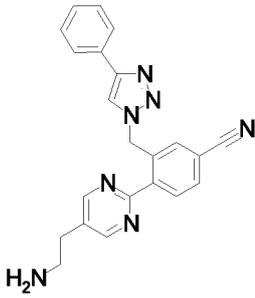
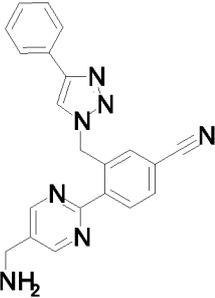
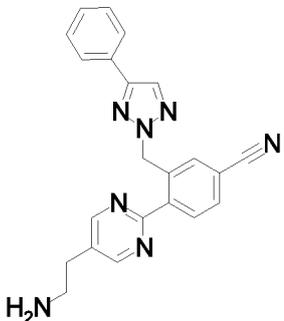
1166		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(оксан-4-ил)имидазол-1-ил]метил]]бензонитрил
1167		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил
1168		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-147

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1169		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилтриазол-2-ил)метил]бензонитрил

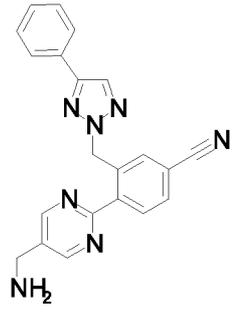
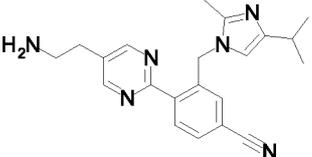
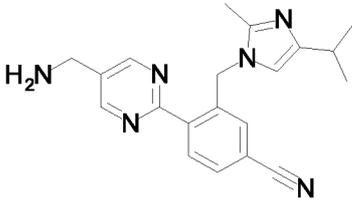
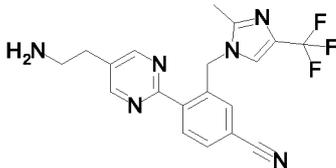
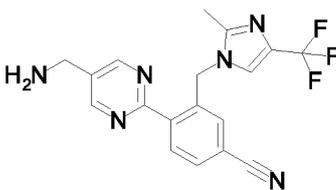
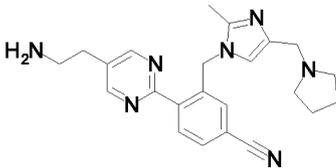
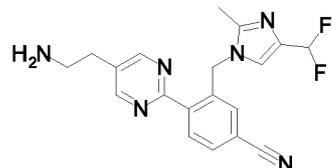
1170		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилтриазол-2-ил)метил]бензонитрил
1171		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-4-пропан-2-илимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1172		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-4-пропан-2-илимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1173		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1174		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(трифторметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1175		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(пирролидин-1-ил)метил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1176		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(дифторметил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-148

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1177		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-[(4-фторпиперидин-1-ил)метил]-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1178		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-[(диметиламино)метил]-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1179		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(пиперидин-1-ил)метил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1180		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-[[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1181		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(пропан-2-иламино)метил]имидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1182		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
1183		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

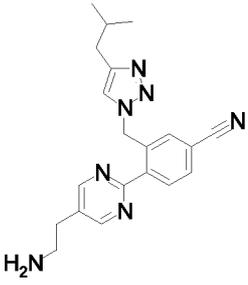
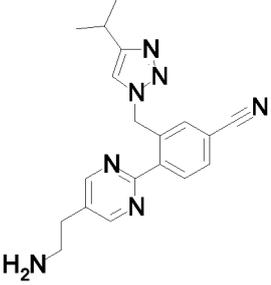
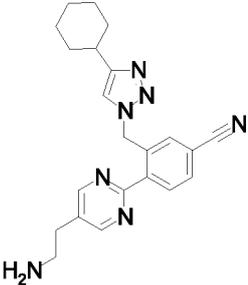
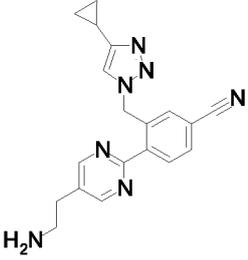
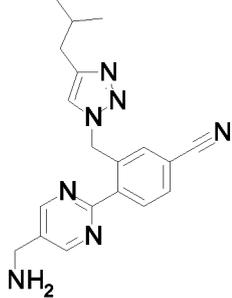
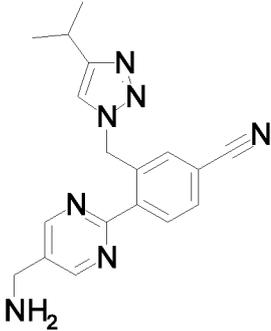
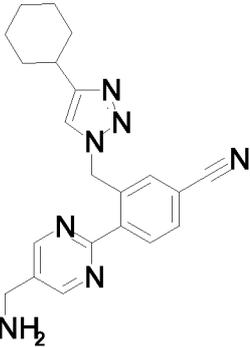
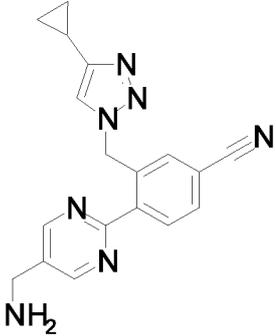
1184		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(2-метилпропил)триазол-1-ил]метил]бензонитрил
------	---	---

Таблица 1-149

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1185		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-пропан-2-илтриазол-1-ил)метил]бензонитрил
1186		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклогексилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил
1187		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил

1188	 <p>The structure shows a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected to the 1-position of a 1,2,4-triazole ring, which has an isobutyl group (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂) at the 4-position. The benzene ring is also connected to the 2-position of a pyrimidine ring, which has an aminomethyl group (-CH₂-NH₂) at the 5-position.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(2-метилпропил)триазол-1-ил]метил]бензонитрил
1189	 <p>The structure is similar to 1188, but the isobutyl group on the triazole ring is replaced by a propyl group (-CH₂-CH₂-CH₃).</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-пропан-2-илтриазол-1-ил)метил]бензонитрил
1190	 <p>The structure is similar to 1188, but the isobutyl group on the triazole ring is replaced by a cyclohexyl ring.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклогексилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил
1191	 <p>The structure is similar to 1188, but the isobutyl group on the triazole ring is replaced by a cyclopropyl ring.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил

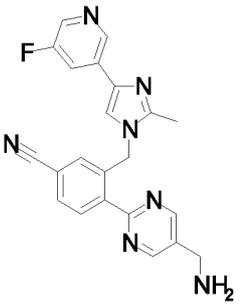
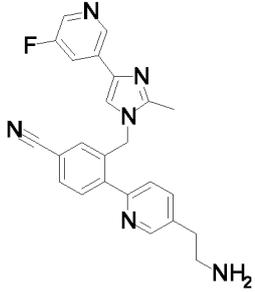
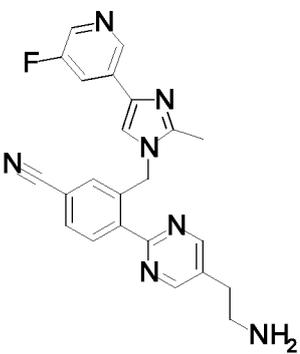
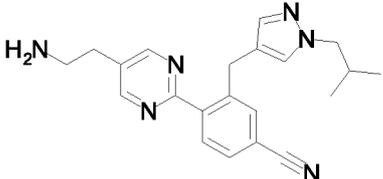
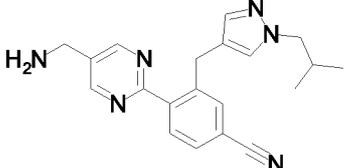
1192	 <p>The chemical structure shows a central benzene ring. At the 1-position of the benzene ring, there is a cyano group (-C≡N). At the 3-position, there is a methylene group (-CH₂-) which is connected to the 2-position of a 1-methylimidazole ring. At the 4-position of the benzene ring, there is another methylene group (-CH₂-) which is connected to the 5-position of a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has an amino group (-NH₂) at the 2-position and a methyl group (-CH₃) at the 4-position. The pyrimidine ring is further substituted at the 5-position with a 3-fluoropyridin-5-yl group.</p>	4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
------	---	--

Таблица 1-150

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1193		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[4-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1194		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[4-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилимидазол-1-ил]метил]бензонитрил
1195		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]бензонитрил
1196		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]бензонитрил

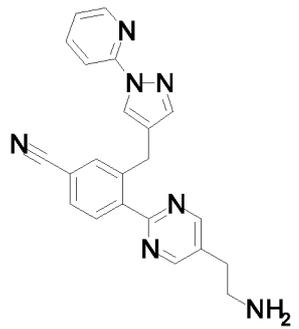
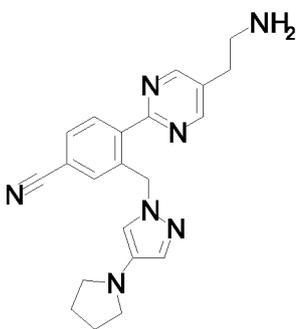
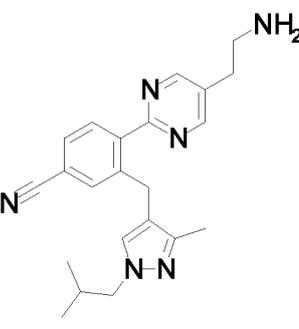
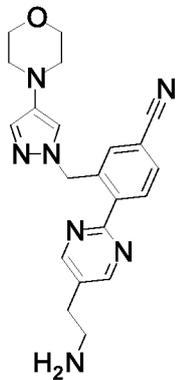
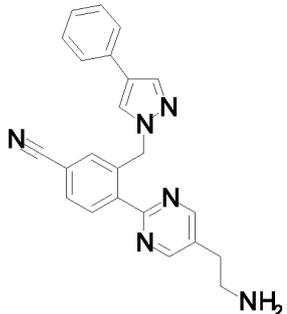
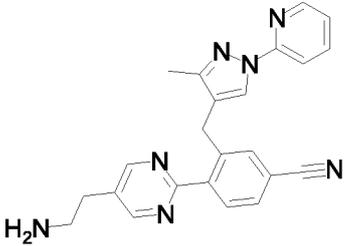
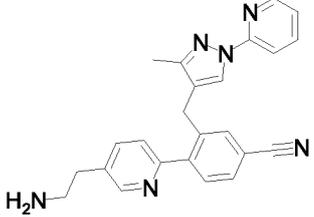
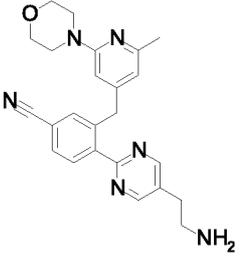
1197		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)метил]бензонитрил
1198		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-пирролидин-1-илпиразол-1-ил)метил]бензонитрил
1199		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]бензонитрил
1200		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-морфолин-4-илпиразол-1-ил)метил]бензонитрил

Таблица 1-151

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1201		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилпиразол-1-ил)метил]бензонитрил
1202		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)метил]бензонитрил
1203		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)метил]бензонитрил
1204		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)метил]бензонитрил

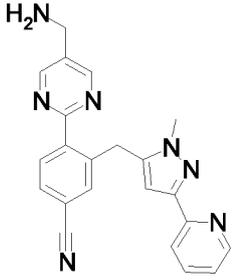
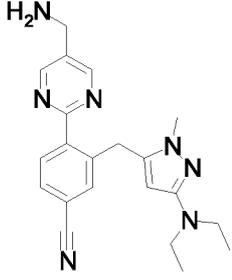
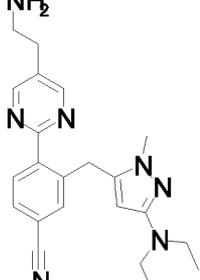
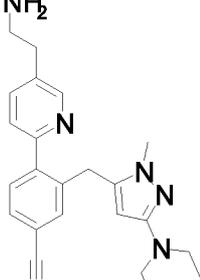
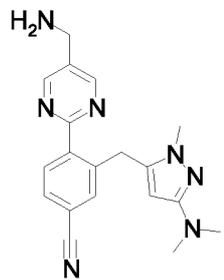
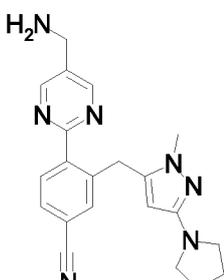
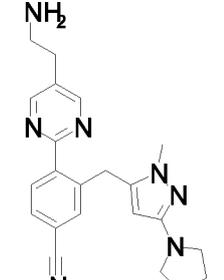
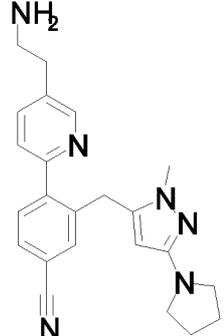
1205		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]метил]бензонитрил
1206		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил
1207		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил
1208		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-152

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1209		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил
1210		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1211		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1212		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил

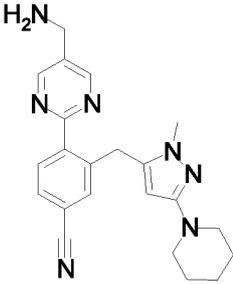
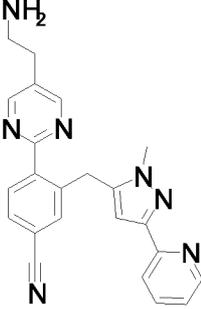
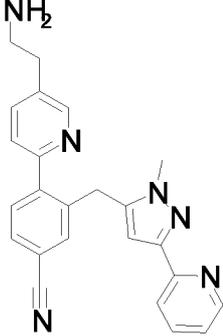
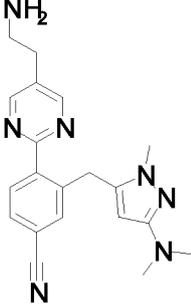
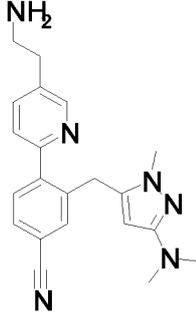
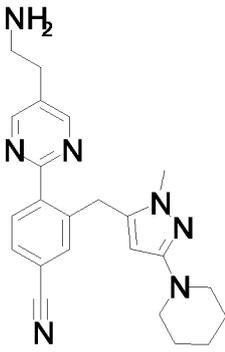
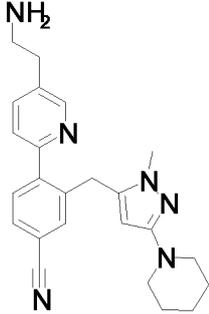
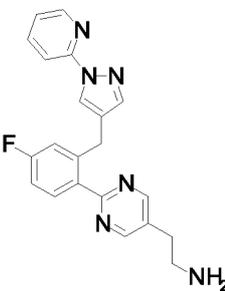
1213		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1214		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1215		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1216		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-153

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1217		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]метил]бензонитрил
1218		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1219		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)метил]бензонитрил
1220		2-[2-[4-фтор-2-[(1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)метил]фенил]этанамин

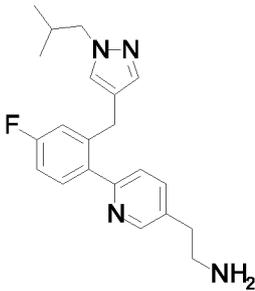
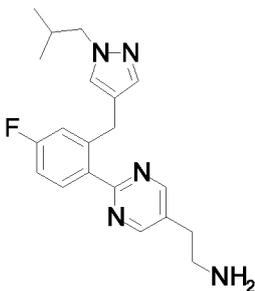
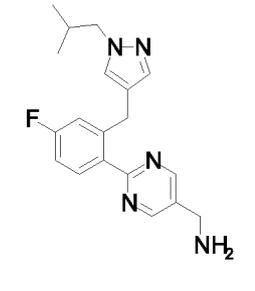
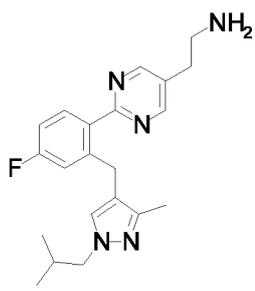
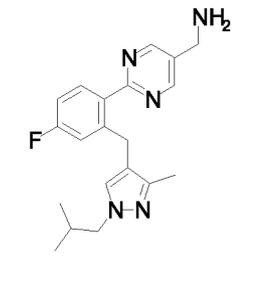
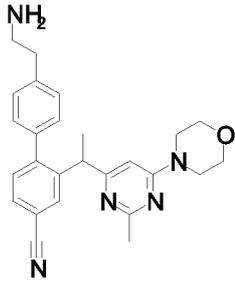
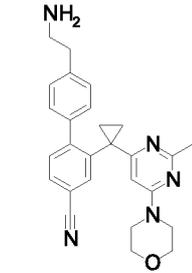
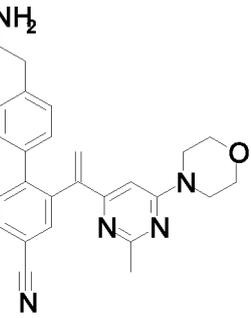
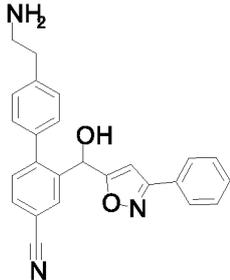
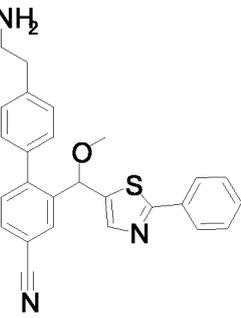
1221		2-[6-[4-фтор-2-[[1-(2-метилпропил) пиразол-4-ил]метил]фенил] пиридин-3-ил]этанамин
1222		2-[2-[4-фтор-2-[[1-(2-метилпропил) пиразол-4-ил]метил]фенил] пиридин-5-ил]этанамин
1223		[2-[4-фтор-2-[[1-(2-метилпропил) пиразол-4-ил]метил]фенил] пиридин-5-ил]метанамин
1224		2-[2-[4-фтор-2-[[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]фенил]пиридин-5-ил]этанамин

Таблица 1-154

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1225		[2-[4-фтор-2-[[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]фенил]пиридин-5-ил]метанамин

1226		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]этил]бензонитрил
1227		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-ил)циклопропил]бензонитрил
1228		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-ил)этенил]бензонитрил
1229		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[гидрокси-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]бензонитрил
1230		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[метокси-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)метил]бензонитрил

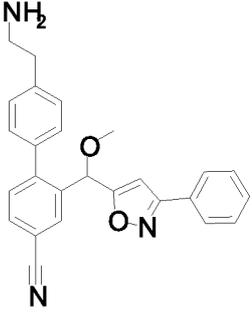
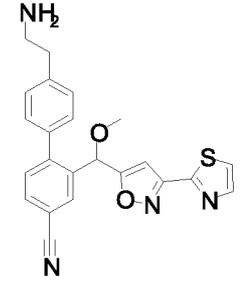
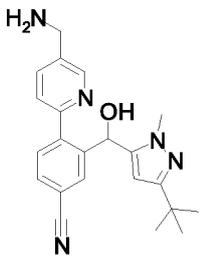
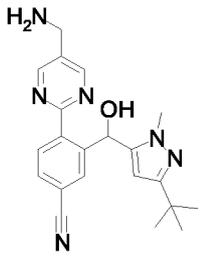
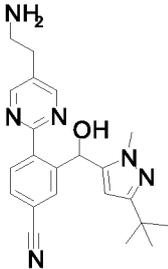
1231		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[метокси-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]бензонитрил
1232		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[метокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил

Таблица 1-155

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1233		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]бензонитрил
1234		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]бензонитрил
1235		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]бензонитрил

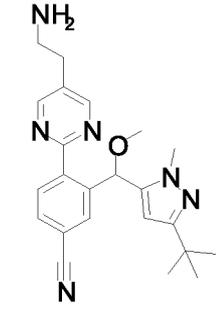
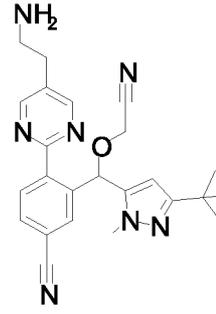
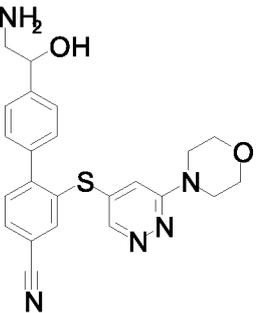
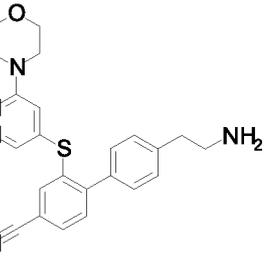
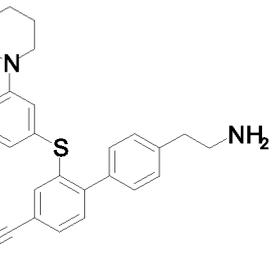
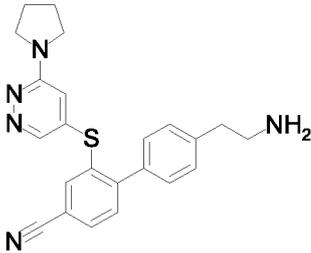
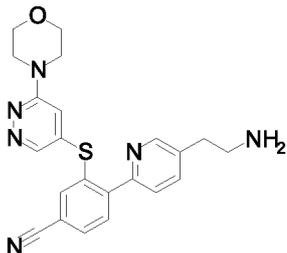
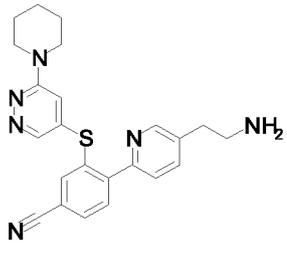
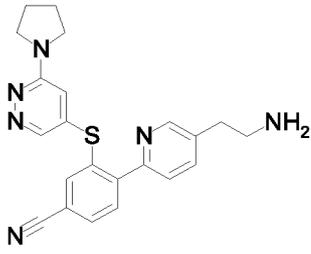
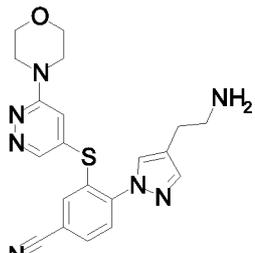
1236		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-метоксиметил]бензонитрил
1237		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-(цианометокси)метил]бензонитрил
1238		4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1239		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1240		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Таблица 1-156

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1241		4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1242		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1243		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1244		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1245		4-[4-(2-аминоэтил)пирозол-1-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

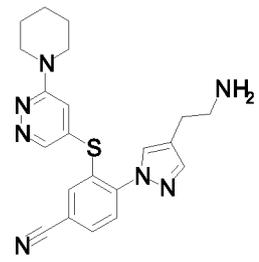
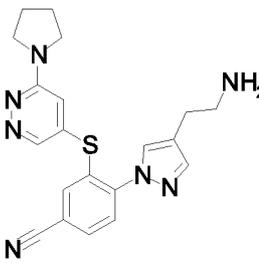
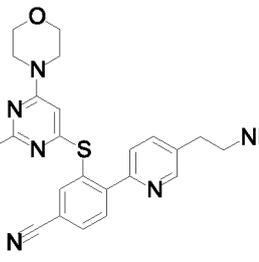
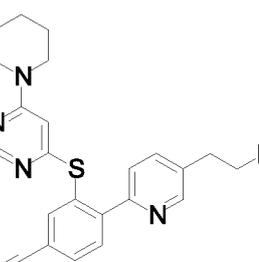
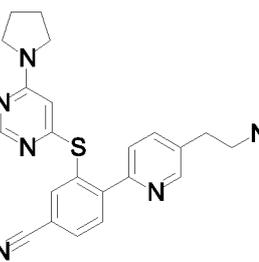
1246		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1247		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1248		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Таблица 1-157

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1249		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1250		4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил

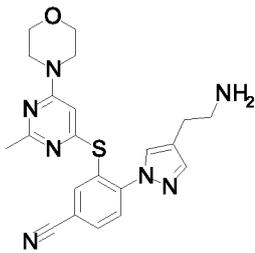
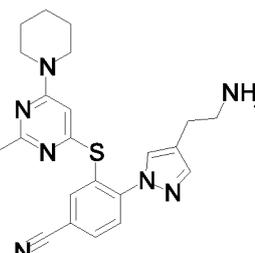
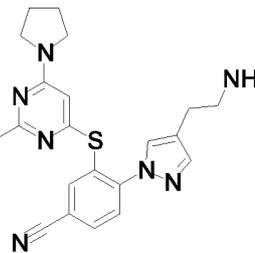
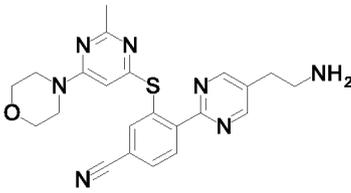
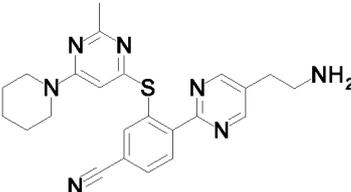
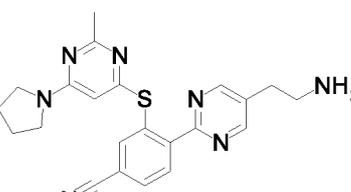
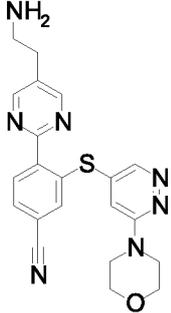
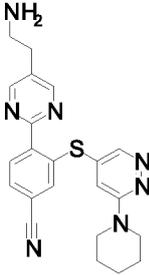
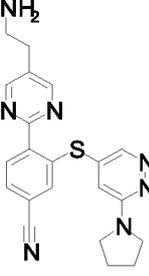
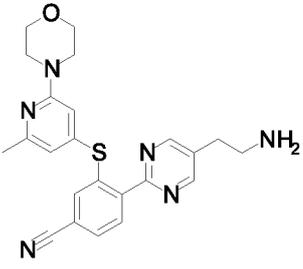
1251		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1252		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1253		4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1254		4-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1255		4-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1256		4-[5-(2-аминоэтил)пириимидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пириимидин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Таблица 1-158

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1257		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-морфолин-4-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1258		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1259		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1260		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)сульфанилбензонитрил

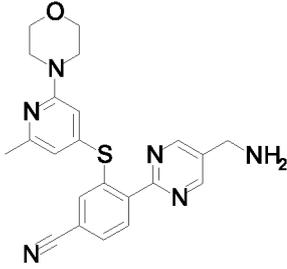
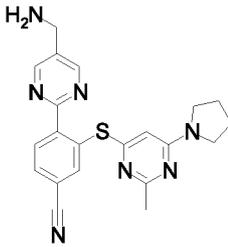
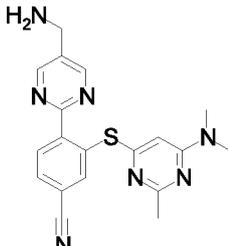
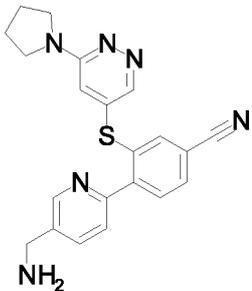
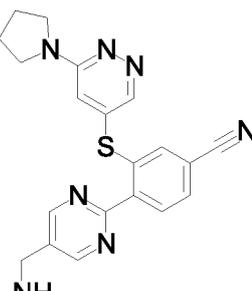
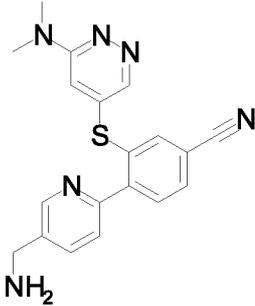
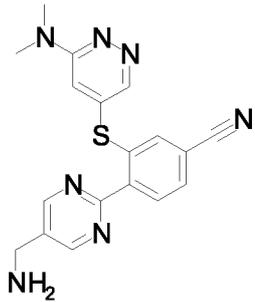
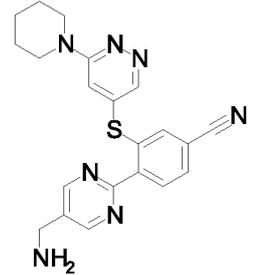
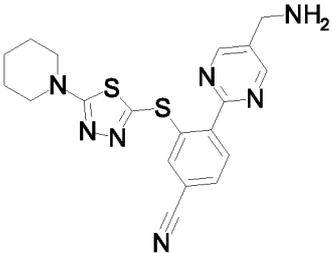
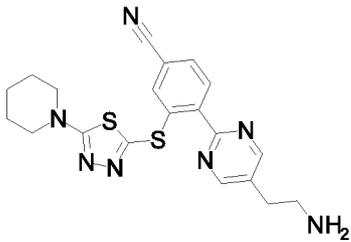
1261		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1262		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1263		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]сульфанилбензонитрил
1264		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-ил)пиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Таблица 1-159

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1265		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пирролидин-1-ил)пиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

1266		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)пиридазин-4-ил]сульфанилбензонитрил
1267		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диметиламино)пиридазин-4-ил]сульфанилбензонитрил
1268		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил
1269		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиперидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]бензонитрил
1270		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-пиперидин-1-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]бензонитрил

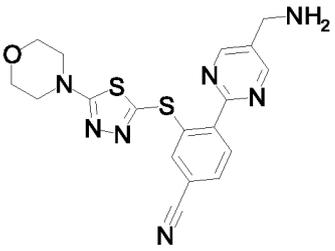
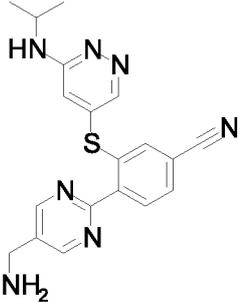
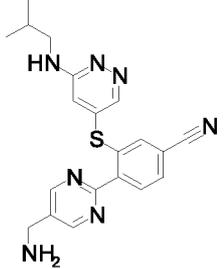
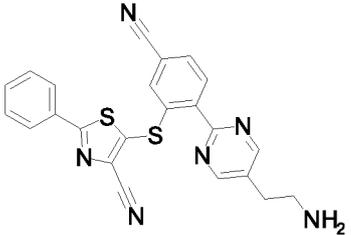
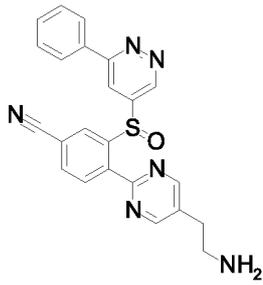
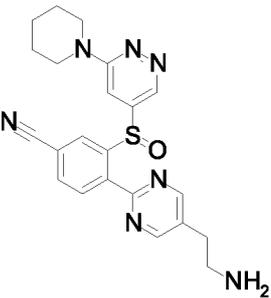
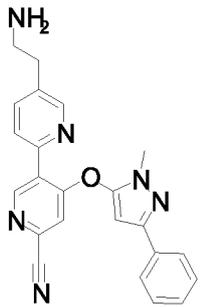
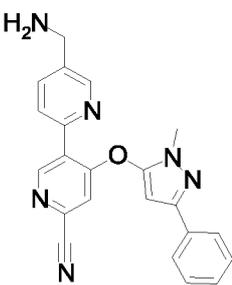
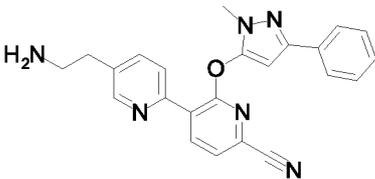
1271		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-морфолин-4-ил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]бензонитрил
1272		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(пропан-2-иламино)пиридазин-4-ил]сульфанилбензонитрил

Таблица 1-160

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1273		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-метилпропиламино)пиридазин-4-ил]сульфанилбензонитрил
1274		5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-цианофенил]сульфанил-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбонитрил

1275		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)сульфинилбензонитрил
1276		4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфинилбензонитрил
1277		5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси пиридин-2-карбонитрил
1278		5-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси пиридин-2-карбонитрил
1279		5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси пиридин-2-карбонитрил

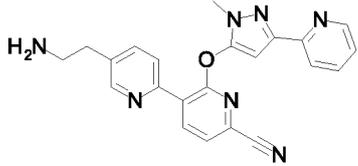
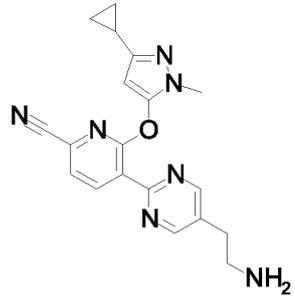
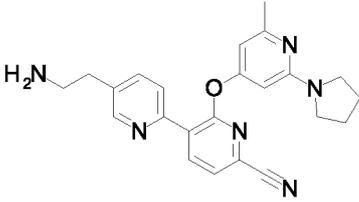
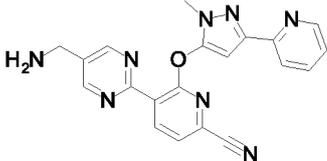
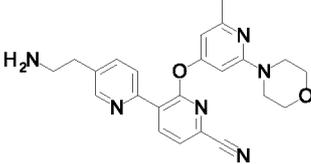
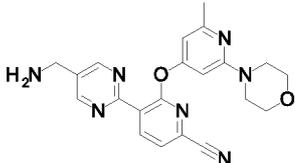
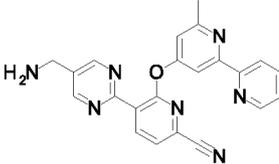
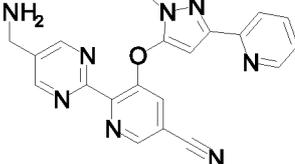
1280	 <p>The chemical structure shows a central pyridine ring with a cyano group (-C≡N) at the 2-position and an oxygen atom at the 3-position. The oxygen atom is part of a pyrazole ring system, which is further substituted with a methyl group at the 2-position and a 5-pyridin-2-yl group at the 3-position. The 5-position of the central pyridine ring is substituted with a 5-(2-aminoethyl)pyridin-2-yl group.</p>	5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
------	---	---

Таблица 1-161

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1281		5-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-6-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1282		5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1283		5-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-6-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1284		5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1285		5-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-6-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1286		5-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-6-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-карбонитрил
1287		6-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-3-карбонитрил

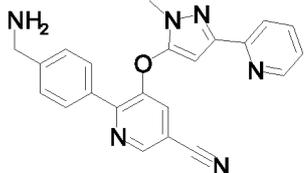
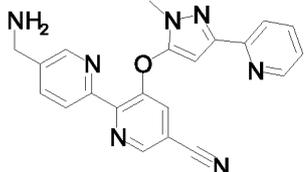
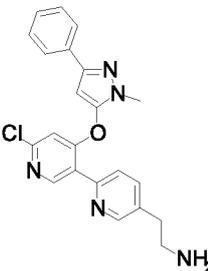
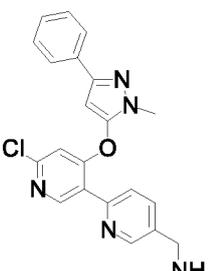
1288		6-[4-(аминометил)фенил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-3-карбонитрил
------	---	---

Таблица 1-162

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1289		6-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-3-карбонитрил
1290		2-[6-[6-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этанамин
1291		[6-[6-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]метанамин
1292		2-[6-[6-хлор-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этанамин

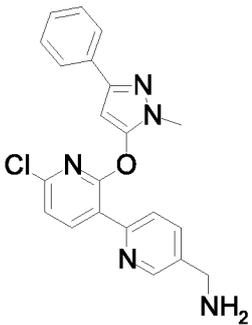
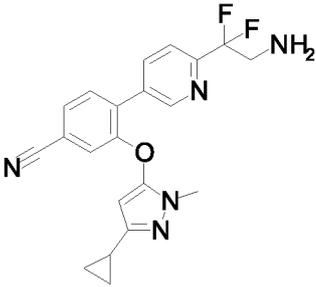
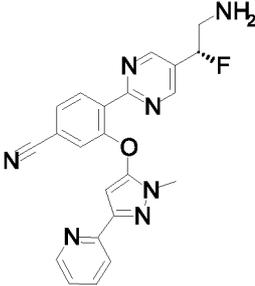
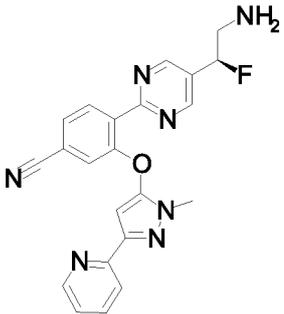
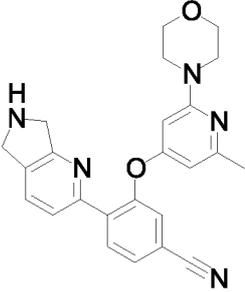
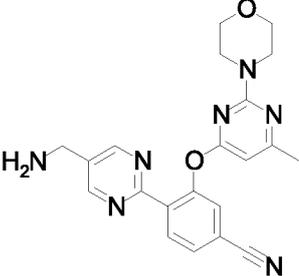
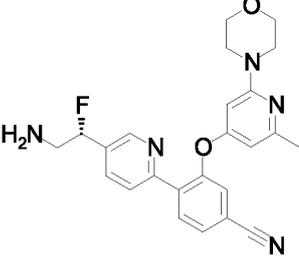
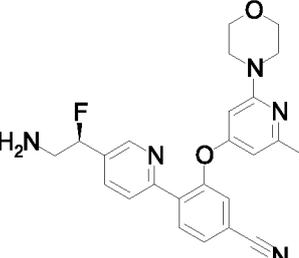
1293		[6-[6-хлор-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]метанамин
1294		4-[6-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1295		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1296		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-163

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1297		4-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1298		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-метил-2-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
1299		4-[5-[(1 <i>R</i>)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1300		4-[5-[(1 <i>S</i>)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

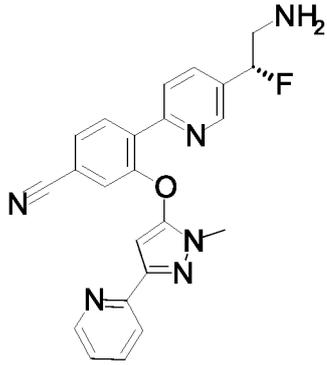
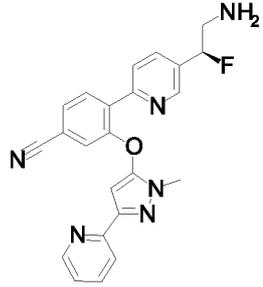
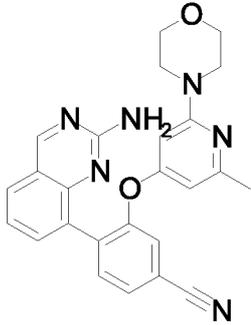
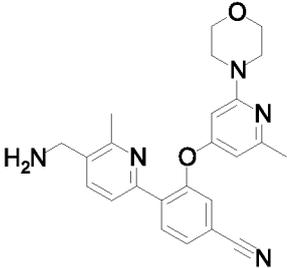
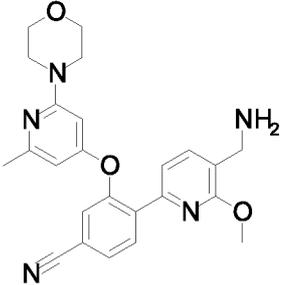
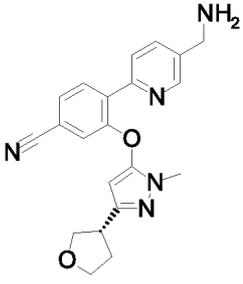
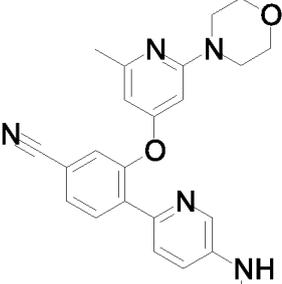
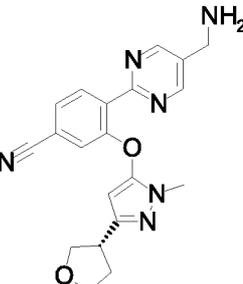
1301		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1302		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1303		4-(2-аминохиназолин-8-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1304		4-[5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-164

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1305		4-[5-(аминометил)-6-метоксипиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1306		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-[(3S)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1307		4-[5-(метиламино)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1308		4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[(3S)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксибензонитрил

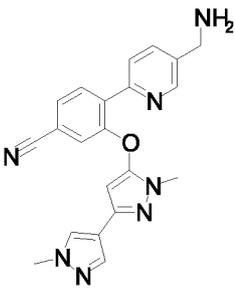
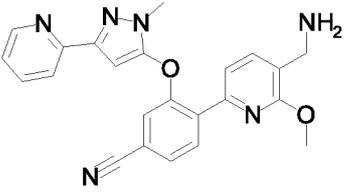
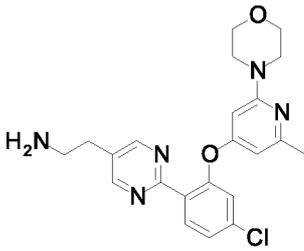
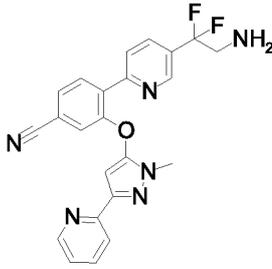
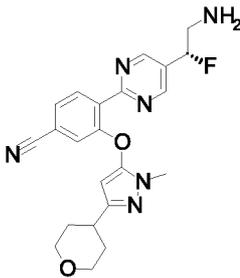
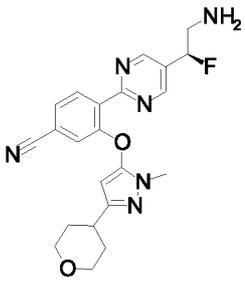
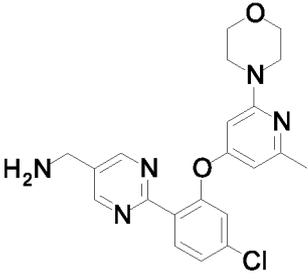
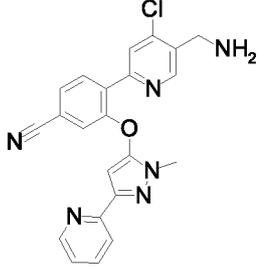
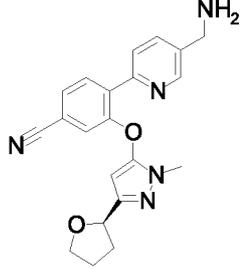
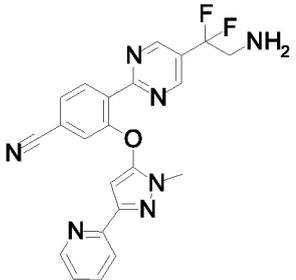
1309		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1310		4-[5-(аминометил)-6-метоксипиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1311		2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1312		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-165

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1313		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

1314		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1315		[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1316		4-[5-(аминометил)-4-хлорпиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1317		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-[(2R)-оксолан-2-ил]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1318		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

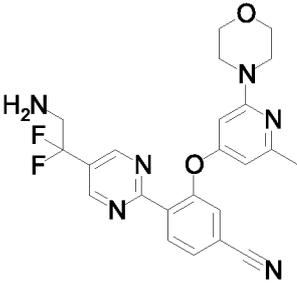
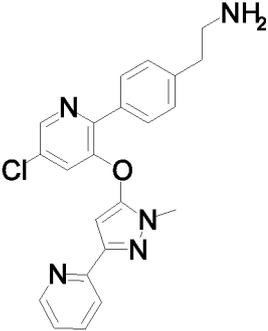
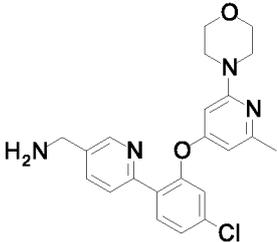
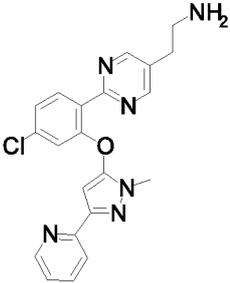
1319		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
1320		2-[4-[5-хлор-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]фенил]этанамин

Таблица 1-166

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1321		[6-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1322		2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин

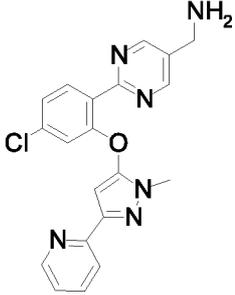
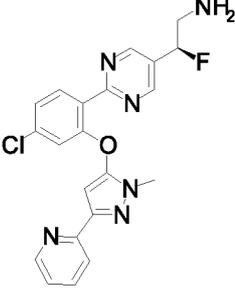
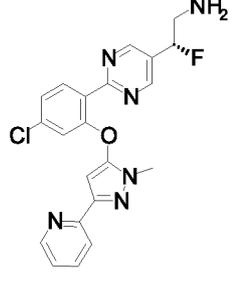
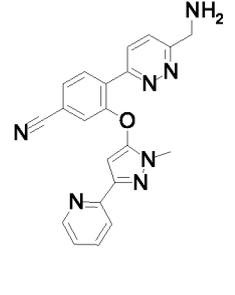
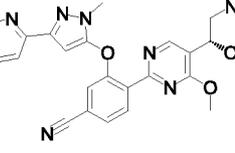
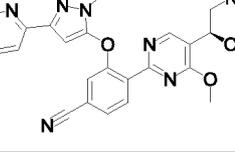
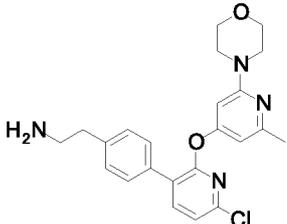
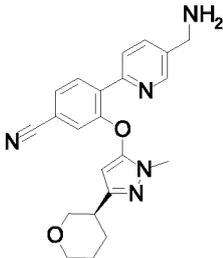
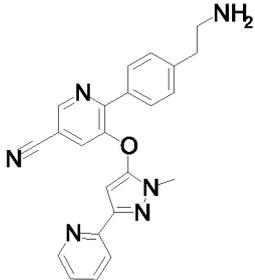
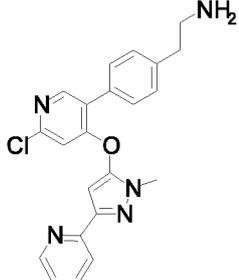
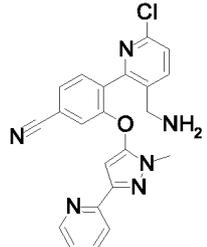
1323		[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1324		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
1325		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
1326		4-[6-(аминометил)пиридазин-3-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1327		4-[5-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]-4-метоксипиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1328		4-[5-[(1S)-2-амино-1-гидроксиэтил]-4-метоксипиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Таблица 1-167

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1329		2-[4-[6-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксипиридин-3-ил]фенил]этанамин
1330		4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-[(3R)-оксан-3-ил]пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1331		6-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксипиридин-3-карбонитрил
1332		2-[4-[6-хлор-4-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксипиридин-3-ил]фенил]этанамин
1333		4-[3-(аминометил)-6-хлорпиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

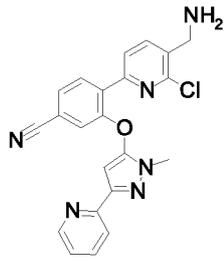
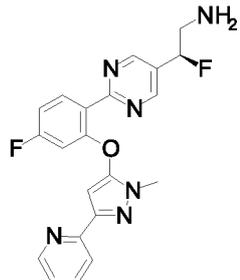
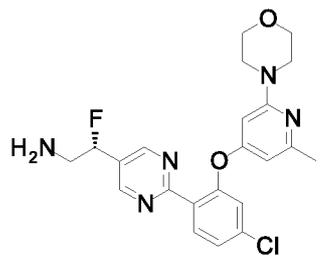
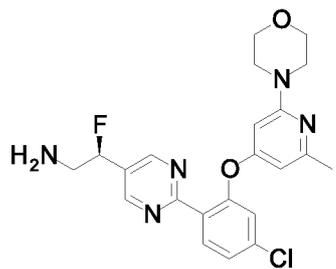
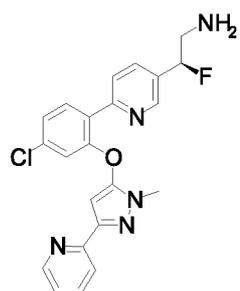
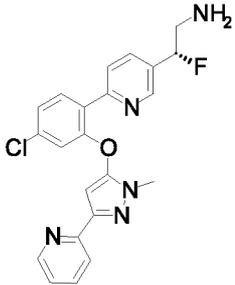
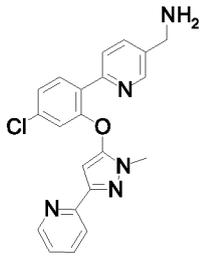
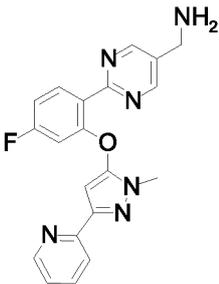
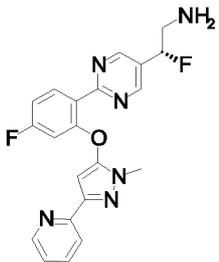
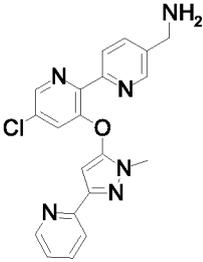
1334		4-[5-(аминометил)-6-хлорпиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксибензонитрил
1335		(2S)-2-фтор-2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1336		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин

Таблица 1-168

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1337		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
1338		(2S)-2-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин

1339		(2R)-2-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1340		[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1341		[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1342		(2R)-2-фтор-2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1343		[6-[5-хлор-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]метанамин

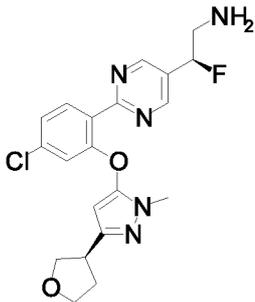
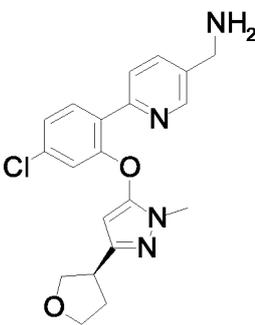
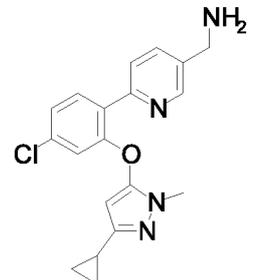
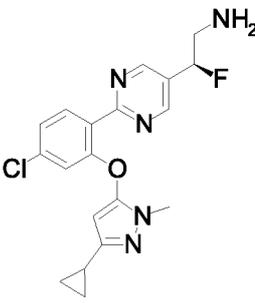
1344		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-[(3R)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
------	---	---

Таблица 1-169

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1345		[6-[4-хлор-2-[2-метил-5-[(3R)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1346		[6-[4-хлор-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1347		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин

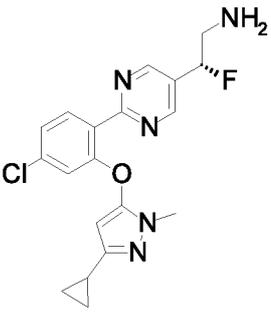
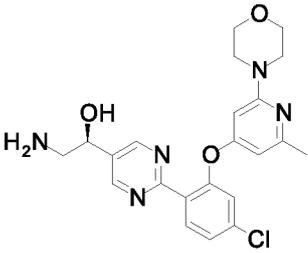
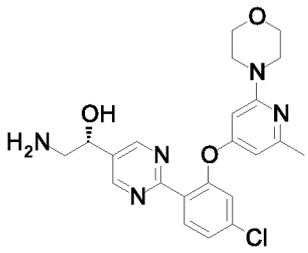
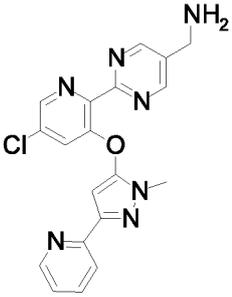
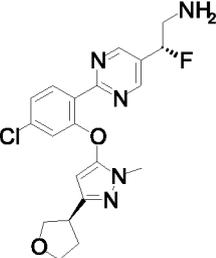
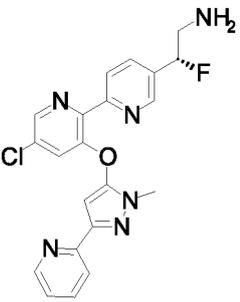
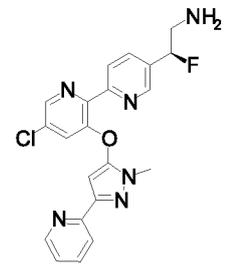
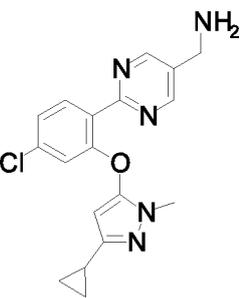
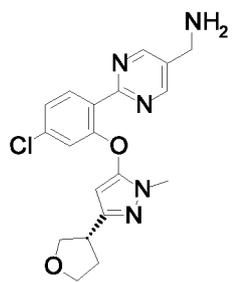
1348		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
1349		(1S)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол
1350		(1R)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол
1351		[2-[5-хлор-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-5-ил]метанамин
1352		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-[(3R)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин

Таблица 1-170

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1353		(2R)-2-[6-[5-хлор-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1354		(2S)-2-[6-[5-хлор-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1355		[2-[4-хлор-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1356		[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-[(3S)-оксолан-3-ил]пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин

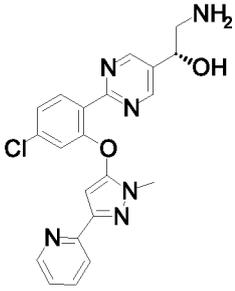
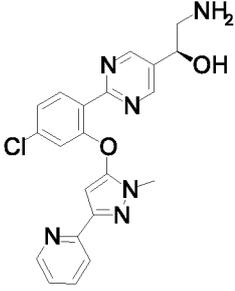
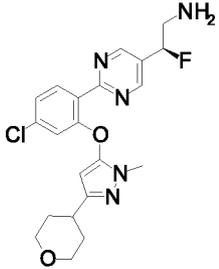
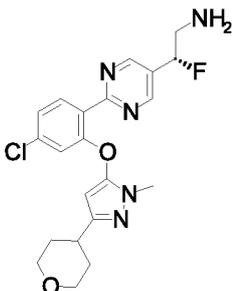
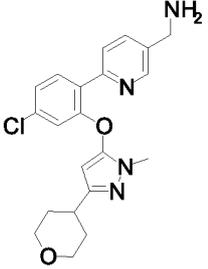
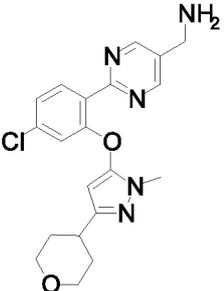
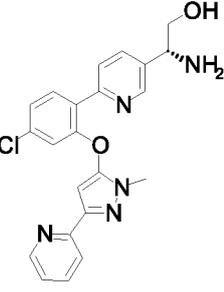
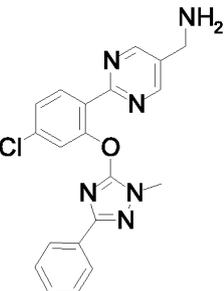
1357		(1R)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол
1358		(1S)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол
1359		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин
1360		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]-2-фторэтанамин

Таблица 1-171

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1361		[6-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин
1362		[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]метанамин
1363		(2R)-2-амино-2-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1364		[2-[4-хлор-2-[(2-метил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)окси]фенил]пиримидин-5-ил]метанамин

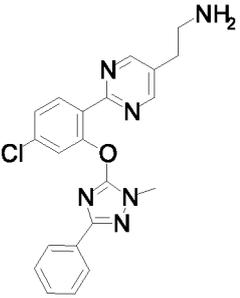
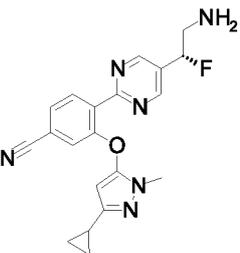
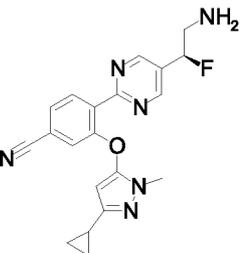
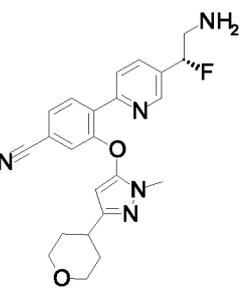
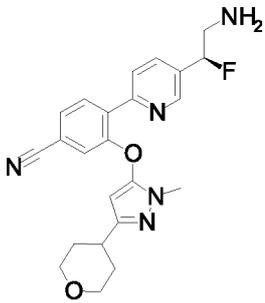
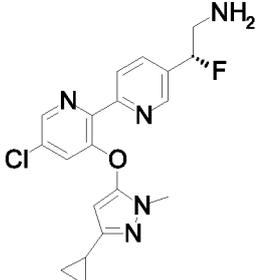
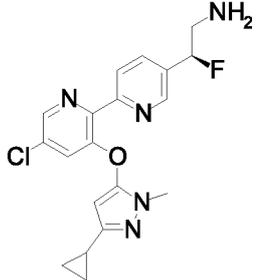
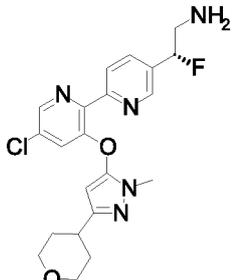
1365		2-[2-[4-хлор-2-[(2-метил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)окси]фенил]пиримидин-5-ил]этанамин
1366		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1367		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1368		4-[5-[(1R)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Таблица 1-172

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1369		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
1370		(2R)-2-[6-[5-хлор-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1371		(2S)-2-[6-[5-хлор-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1372		(2R)-2-[6-[5-хлор-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин

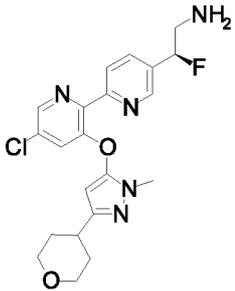
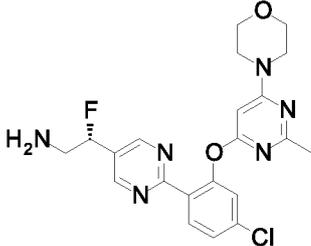
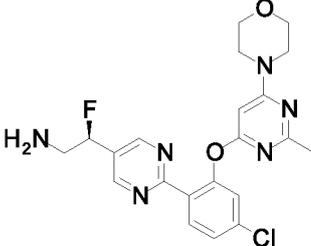
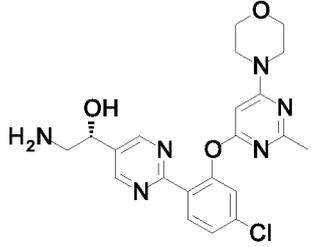
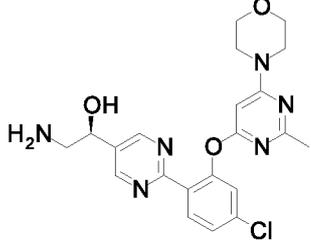
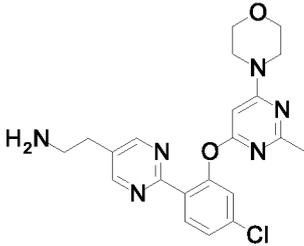
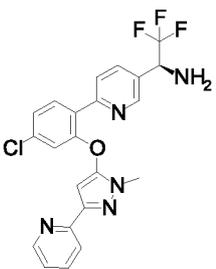
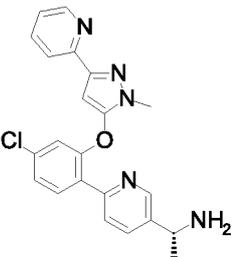
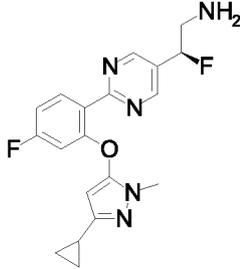
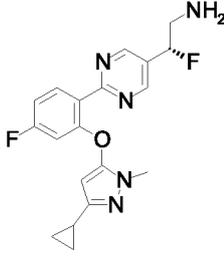
1373		(2S)-2-[6-[5-хлор-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1374		(2R)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]-2-фторэтанамин
1375		(2S)-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]-2-фторэтанамин
1376		(1R)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]этанол

Таблица 1-173

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1377		(1S)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]оксифенил]пиридин-5-ил]этанол

1378		2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-5-ил]этанамин
1379		(1S)-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2,2,2-трифторэтанамин
1380		(1R)-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-ил)пиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1381		(2S)-2-[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-5-ил]-2-фторэтанамин
1382		(2R)-2-[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-5-ил]-2-фторэтанамин

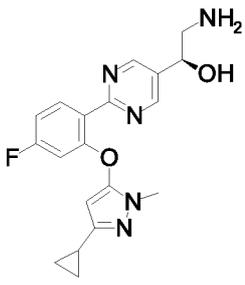
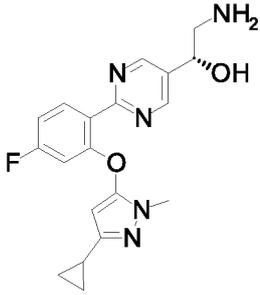
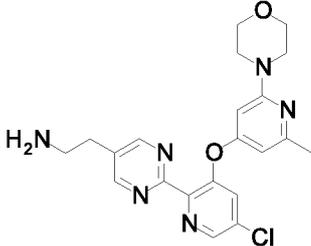
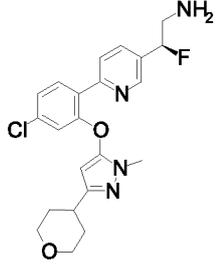
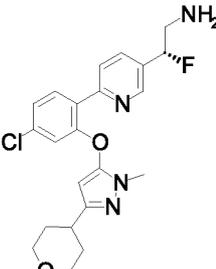
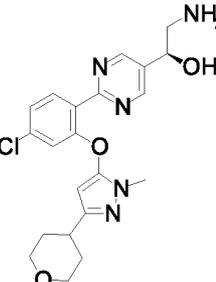
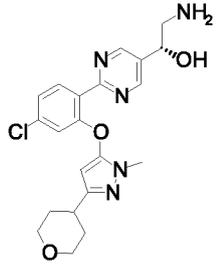
1383		(1S)-2-амино-1-[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]этанол
1384		(1R)-2-амино-1-[2-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиримидин-5-ил]этанол

Таблица 1-174

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1385		2-[2-[5-хлор-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-ил]пиримидин-5-ил]этанамин
1386		(2S)-2-[6-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1387		(2R)-2-[6-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1388		(1S)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол
1389		(1R)-2-амино-1-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанол

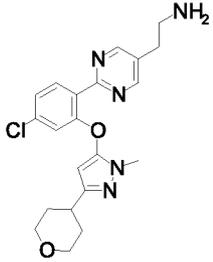
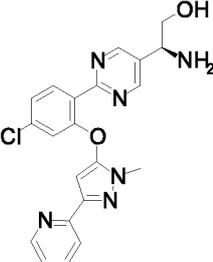
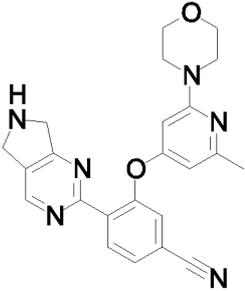
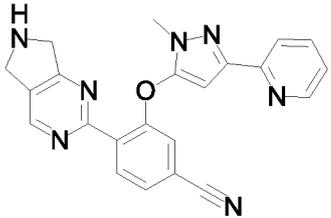
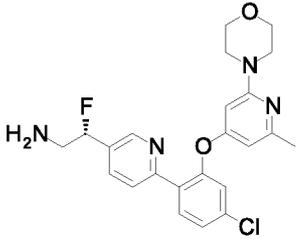
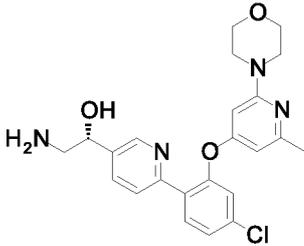
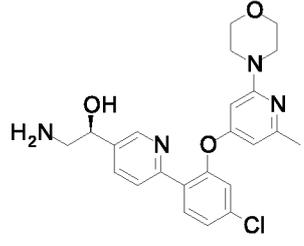
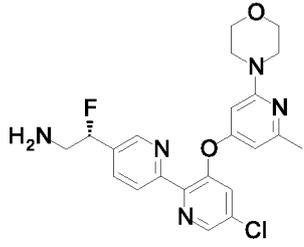
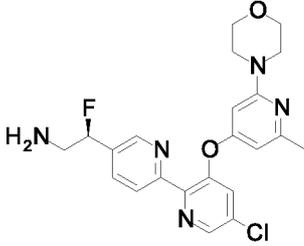
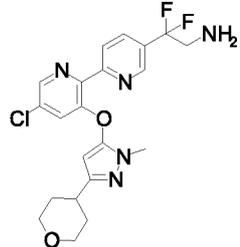
1390		2-[2-[4-хлор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
1391		(2S)-2-амино-2-[2-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1392		4-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиридин-2-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

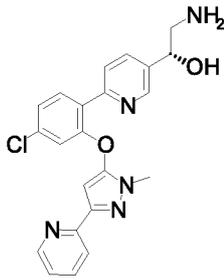
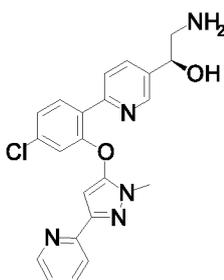
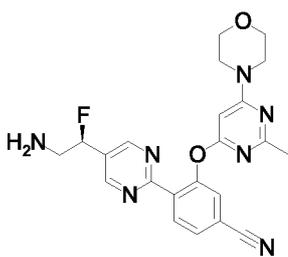
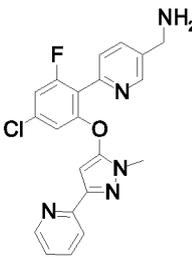
Таблица 1-175

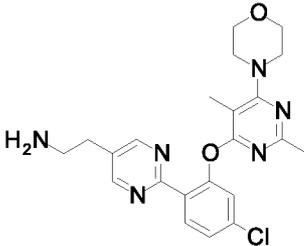
Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1393		4-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиридин-2-ил)-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
1394		(2R)-2-[6-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин

1395		(1R)-2-амино-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1396		(1S)-2-амино-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1397		(2R)-2-[6-[5-хлор-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1398		(2S)-2-[6-[5-хлор-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2-фторэтанамин
1399		2-[6-[5-хлор-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-2,2-дифторэтанамин

1400		4-[5-(2-амино-1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
------	---	--

Таблица 1-176

Соед-е	Структурная формула	Название соединения
1401		(1R)-2-амино-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1402		(1S)-2-амино-1-[6-[4-хлор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанол
1403		4-[5-[(1S)-2-амино-1-фторэтил]пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
1404		[6-[4-хлор-2-фтор-6-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]метанамин

1405		2-[2-[4-хлор-2-(2,5-диметил-6-морфолин-4-ил)пириимидин-4-ил]оксифенил]пириимидин-5-ил]этанамин
------	---	--

Среди них предпочтительными являются соединения 2, 6, 7, 9, 11, 17, 21, 25, 26, 30, 32, 33, 46, 50, 62, 65, 66, 69, 70, 82, 93, 100, 101, 112, 113, 115, 120, 130, 133, 137, 138, 149, 150, 153, 157, 159-162, 164, 170-177, 179, 180, 182, 183, 185-187, 197-199, 202, 204-206, 211-213, 215, 225-233, 237, 238, 241, 246-250, 253, 254, 258, 260-262, 264, 266, 267, 272-278, 285, 287-289, 293-296, 299, 301, 306, 310, 312-315, 317-321, 324-329, 333-338, 341, 344, 346, 348, 360-367, 370-376, 378, 379, 381-384, 388, 390-394, 396, 398, 399, 401-407, 413, 426, 429, 430, 432, 434, 439-441, 444-448, 454, 458, 459, 461, 467, 469-471, 477, 482-485, 493, 496, 498-503, 505-510, 517, 521, 522, 525-527, 529-532, 536, 541-544, 550, 562, 575, 587, 592, 599, 604, 609, 610, 619, 621-629, 634, 637, 642, 644, 651, 652, 655-657, 668, 670-672, 691, 695-697, 701, 702, 704, 706, 708, 711, 714, 715, 718, 724, 734, 735, 737, 742, 743, 748, 754, 758-760, 765, 767-770, 772-775, 786, 787, 795, 799, 801-803, 808-812, 822, 823, 826-828, 832-835, 842, 848-850, 854, 856, 857, 859-861, 866, 872-878, 900, 903-910, 912-916, 932, 935, 937, 945, 948-953, 955, 957, 958, 963, 966, 968, 969, 972, 975, 977-980, 983, 985, 987-992, 996, 1000, 1001, 1010-1014, 1017, 1018, 1025-1033, 1035, 1037, 1042-1049, 1051, 1054, 1057-1063, 1065, 1066, 1071-1080, 1086, 1087, 1097, 1106, 1107, 1110, 1120, 1129-1131, 1135, 1137, 1143-1145, 1147-1156, 1167, 1173, 1184-1187, 1195, 1199, 1202, 1203, 1205-1208, 1210-1212, 1214, 1215, 1217-1219, 1233, 1234, 1237, 1239-1241, 1243, 1244, 1249, 1255, 1258, 1259, 1279, 1280, 1295, 1296, 1299-1302, 1304, 1306, 1312, 1316, 1317, 1322-1325, 1330, 1334, 1335, 1337-1340, 1346, 1348, 1350, 1354, 1357, 1360, 1361, 1366-1369, 1371, 1373, 1380, 1387, 1395, 1398 и 1404, более предпочтительно – соединения 173, 175, 176, 182, 185, 199, 202, 228-230, 237, 250, 254, 258, 260-262, 264, 272, 274, 275, 277, 285, 288, 289, 293, 295, 299, 310, 317, 319, 324-329, 361-364, 367, 371, 390, 391, 393, 394, 402, 439, 440, 444, 445, 447, 448, 454, 459, 461, 470, 471, 541-543, 592, 599, 609, 621-623, 652, 655-658, 671, 672, 697, 706, 754, 758, 769, 770, 773, 775, 786, 787, 795, 801, 802, 810, 811, 812, 826, 827, 832, 833, 835, 842, 849, 856, 857, 859, 860, 866, 874, 875, 877, 907, 912, 937, 948, 953, 955, 958, 963, 966, 972, 975, 977, 979, 980, 987-991, 1000, 1010, 1012-1014, 1018, 1025-1032, 1037, 1042, 1043, 1051, 1061-1063, 1071-1074.

Общий способ синтеза

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению и его фармацевтически приемлемую соль (далее в тексте они объединенно именуется соединением по настоящему изобретению) можно синтезировать комбинацией методов, известных в данной области, включая методы синтеза, описанные ниже. Указанные в химических формулах и схемах реагенты или растворители даны в качестве примеров. Каждый заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, если необходимо, и постановку/снятие защиты можно проводить на нужной стадии. В качестве подходящей защитной группы, а также метода снятия защитной группы, можно применять широко известные в данной области защитные группы и методы, которые описаны, например, в работе PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley&Sons, Inc. Кроме того, интермедиат, полученный описанными ниже методами синтеза, можно выделять и очищать такими методами как колоночная хроматография, перекристаллизация или перегонка, или их можно использовать в следующей стадии без выделения.

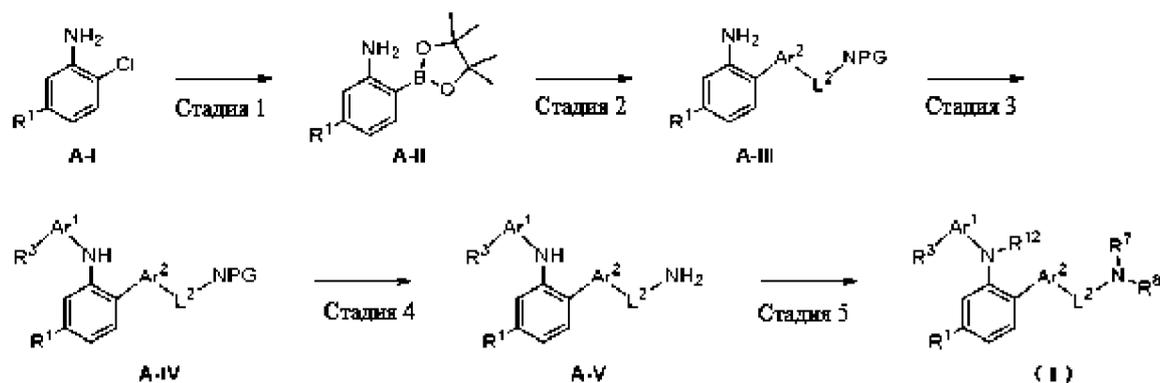
Типичные методы синтеза соединения по настоящему изобретению, имеющего общую формулу (I), описаны ниже. Метод синтеза соединения по настоящему изобретению не ограничивается только ими. Значение символов в каждой формуле указано в формуле (I).

Соединение по настоящему изобретению можно получить известными методами синтеза. Далее будет описан типичный метод синтеза для каждой структуры L^1 в формуле (I).

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-NR^{12}-$ в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести, например, методом, показанным на изображенной ниже схеме реакции, заключающимся в конструировании биарильной структуры с кольцом Ar^2 и последующем связывании с кольцом Ar^1 . То есть, (A-I) превращают в эфир бороновой кислоты (A-II), затем превращают в (A-III) по реакции Сузуки-Мияура, и затем получают (A-IV) реакцией аминирования по Бухвальду-Хартвигу. Целевое соединение можно синтезировать путем снятия защиты с полученного соединения. Целевое соединение можно также синтезировать путем модификации амино-группы после снятия защиты.

В приведенной ниже схеме реакции, PG представляет собой защитную группу для амино-группы (это же применимо и далее по тексту).

Схема 8



Стадия 1: Бис(пинаколато)дйборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(дйбензйлиденацетон)дйпалладий, ацетат палладия, тетракис(трифенилфосфин)палладий, бйс(трифенилфосфин)палладия дйхлорид, [1,1'-бйс(дйфенилфосфино)ферроцен]палладия дйхлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бйс(дйфенилфосфино)-9,9-дйметйлксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. В качестве применяющегося основания, ацетат калия или ему подобные является предпочтительным. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагйдрофуран, 1,4-дйоксан, 1,2-дйметоксиэтан, 1,2-дйэтоксиэтан и т.п., N,N-дйметйлформаид, N-метйлпйрролидон, дйметйлсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 2: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бйс(трифенилфосфин)палладия дйхлорид, [1,1'-бйс(дйфенилфосфино)ферроцен]палладия дйхлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гйдроксид натрия, гйдроксид калия, гйдроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как дйэтиловый эфир, тетрагйдрофуран, 1,4-дйоксан, 1,2-дйметоксиэтан, 1,2-дйэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-дйметйлформаид, N-метйлпйрролидон, дйметйлсульфоксид, воду, смеси перечисленных

растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 3: Трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил или им подобные являются предпочтительными в качестве лиганда. Основание включает неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п., трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 150°C.

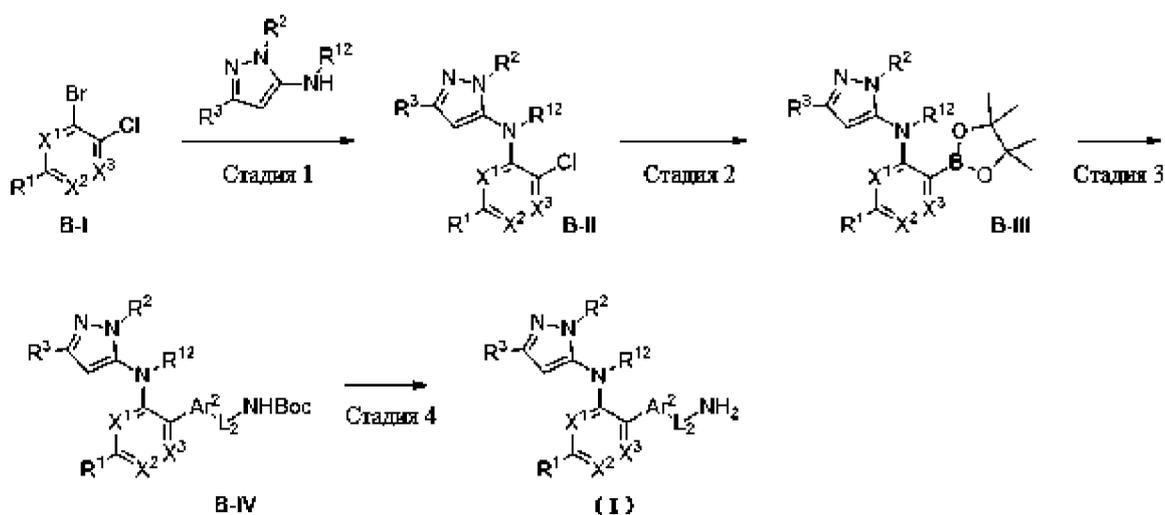
Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 5: Данную реакцию можно проводить, применяя алкилгалогенид или ему подобные в качестве реагента, содержащего уходящую группу. Основание включает органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п., и неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид или им подобные

являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 120°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Когда X¹, X² и X³ в формуле (I) представляют собой CH, синтез проводится по приведенной выше реакционной схеме, и даже соединение, в котором по меньшей мере один из X¹, X² и X³ представляет собой N или CY (где Y представляет собой атом галогена или метильную группу), можно синтезировать таким же методом.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -NR¹²- в соединении по настоящему изобретению, можно проводить синтез, например, методом, показанным на изображенной ниже схеме реакции, посредством реакции кольца Ar¹, содержащего амино-группу, конструирования связующего фрагмента L¹ и последующего формирования биарильной связи с кольцом Ar².

Схема 9



Стадия 1: Трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил или им подобные являются предпочтительными в качестве лиганда. Основание включает неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п., трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-

диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 150°C.

Стадия 2: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(добензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Применяющееся основание включает ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 3: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

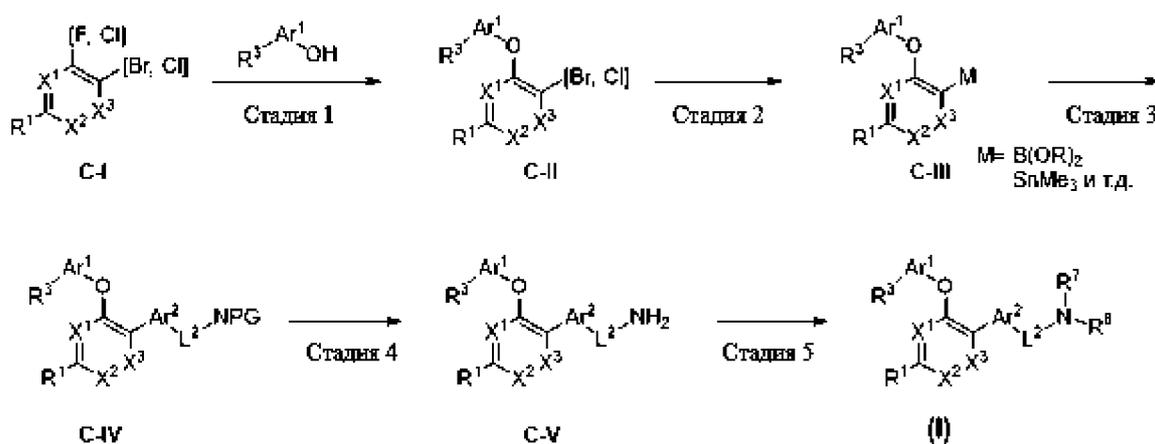
Стадия 4: Сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные, являются предпочтительными в качестве реагента, и такой растворитель как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции

предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести, используя описанные ниже методы синтеза.

Например, синтез можно провести согласно способу, показанному на приведенной ниже схеме реакции. То есть, биарильную форму (C-IV) можно синтезировать путем получения (C-II) связыванием кольца Ar^1 через атом кислорода по реакции нуклеофильного ароматического замещения, превращения (C-II) в борсодержащее соединение, оловосодержащее соединение или им подобные, и проведением реакции кросс-сочетания с соответствующим соединением, содержащим кольцо Ar^2 . После этого, если амино-группа защищена, проводят снятие с неё защиты и, если необходимо, целевое соединение можно синтезировать путем модификации свободной амино-группы. С другой стороны, (C-II) можно напрямую использовать для проведения реакции кросс-сочетания или им подобных с соединениями, содержащими кольцо Ar^2 и имеющими подходящие реакционно-способные заместители, без проведения стадии 2. Кроме того, заместитель R^3 можно подвергнуть превращениям в нужное время по приведенной ниже схеме реакции способами, известными квалифицированным специалистам в данной области, в зависимости от целевой структуры.

Схема 10



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п.

Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 2: Применяющийся борилирующий реагент включает, например, бис(пинаколато)диборон и т.п., а оловоорганический реагент включает, например, гексаметилдиолово и т.п. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или ему подобные являются предпочтительными в качестве основания для борилирования. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 3: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

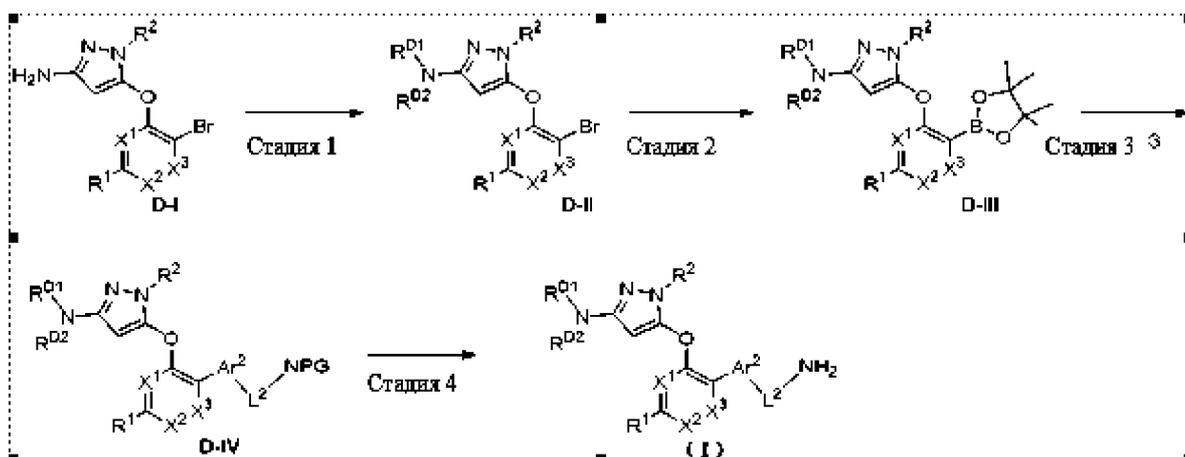
Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная

группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота, являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, гидразин или этилендиамин или им подобные является предпочтительным. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 5: Алкилгалогенид или им подобные можно применять для реакции в качестве реагента, содержащего уходящую группу. Основание включает, например, органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п., и неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 120°C.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно также синтезировать с использованием промежуточного пиразола (D-I), как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после реакции (D-I) с реагентом, содержащим уходящую группу, и модификации amino-группы с получением (D-II), целевое соединение можно синтезировать тем же способом, как описано выше.

Схема 11



(Где R^{D1} и R^{D2} представляют собой заместители, которые формируют $-NR^{D1}R^{D2}$ в качестве R^3 в формуле (I).)

Стадия 1: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды и алкилтрифлат, и т.п. Органические основания, такие как триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин, неорганические основания, такие как карбонат калия и карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Если необходимо, можно добавлять добавку, такую как иодид калия. 1,4-Диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C, и особенно предпочтительно от 50°C до 120°C.

Стадия 2: Борилирующий агент включает, например, бис(пинаколато)диборон и т.п. Трис(добензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

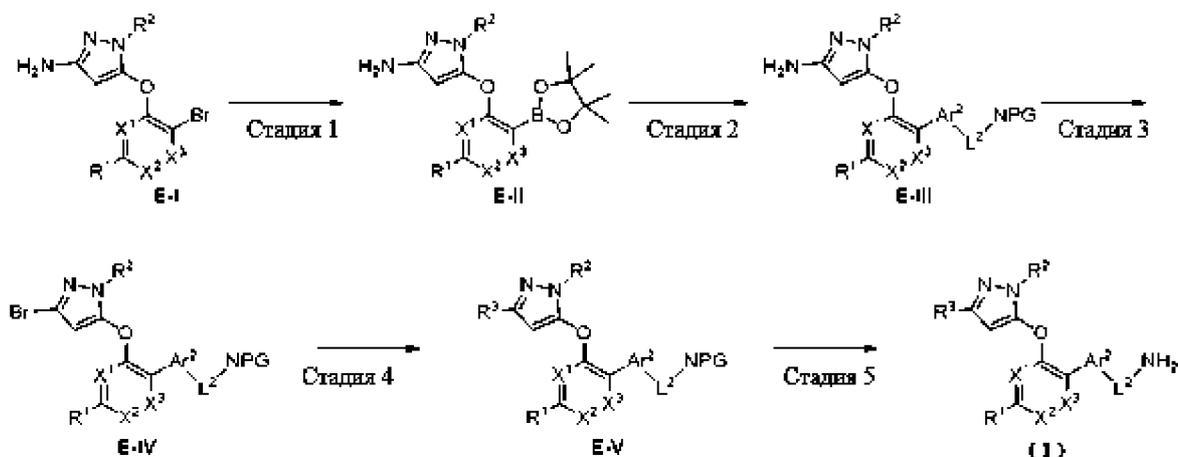
Стадия 3: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-

диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные, являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно также синтезировать, как показано на изображенной ниже схеме реакции, посредством создания биарильной связи с кольцом Ar^2 , последующего превращения amino-группы в (E-III) в атом брома и введения заместителя R^3 , например, путем реакции кросс-сочетания.

Схема 12



Стадия 1: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(дипалладио)дипалладий, ацетат палладия,

тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 2: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 3: Изоамилнитрит является предпочтительным в качестве применяемого реагента, и бромид меди или им подобные являются предпочтительными в качестве бромирующего реагента. Предпочтительные растворители включают ацетонитрил, толуол и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C.

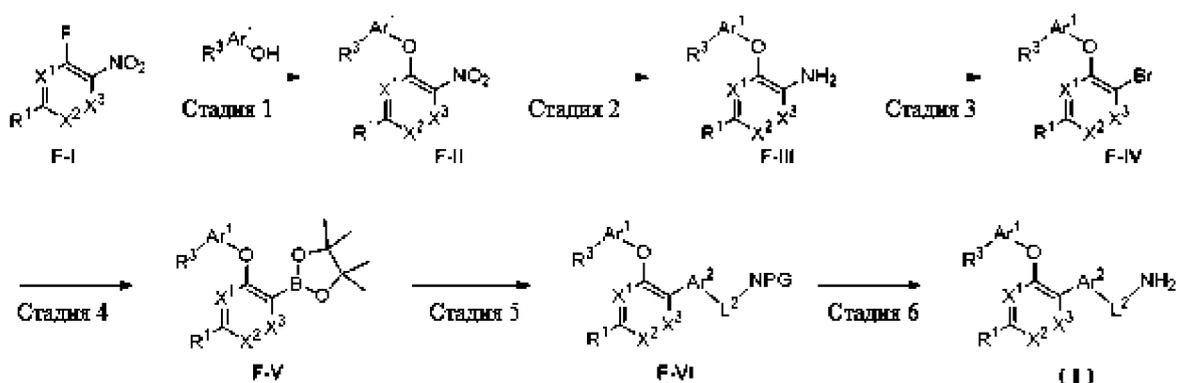
Стадия 4: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает,

например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 5: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно также синтезировать, как показано на изображенной ниже схеме реакции, проводя реакцию ароматического нуклеофильного замещения, используя исходное вещество (F-I), содержащее нитро-группу, затем проводя превращение функциональной нитро-группы, после чего следует образование биарильной связи с кольцом Ar^2 .

Схема 13



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 2: Железо, цинк или им подобные являются предпочтительными в качестве металлического реагента, и они предпочтительно используются в комбинации с реагентом, таким как хлорид аммония, уксусная кислота или им подобные. Предпочтительные растворители включают органические растворители, такие как этанол, метанол, тетрагидрофуран и т.п., смеси растворителей, получаемые добавлением к ним воды, и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 3: Изоамилнитрит является предпочтительным в качестве применяемого реагента, и бромид меди или им подобные являются предпочтительными в качестве бромлирующего реагента. Предпочтительные растворители включают ацетонитрил, толуол и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C.

Стадия 4: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

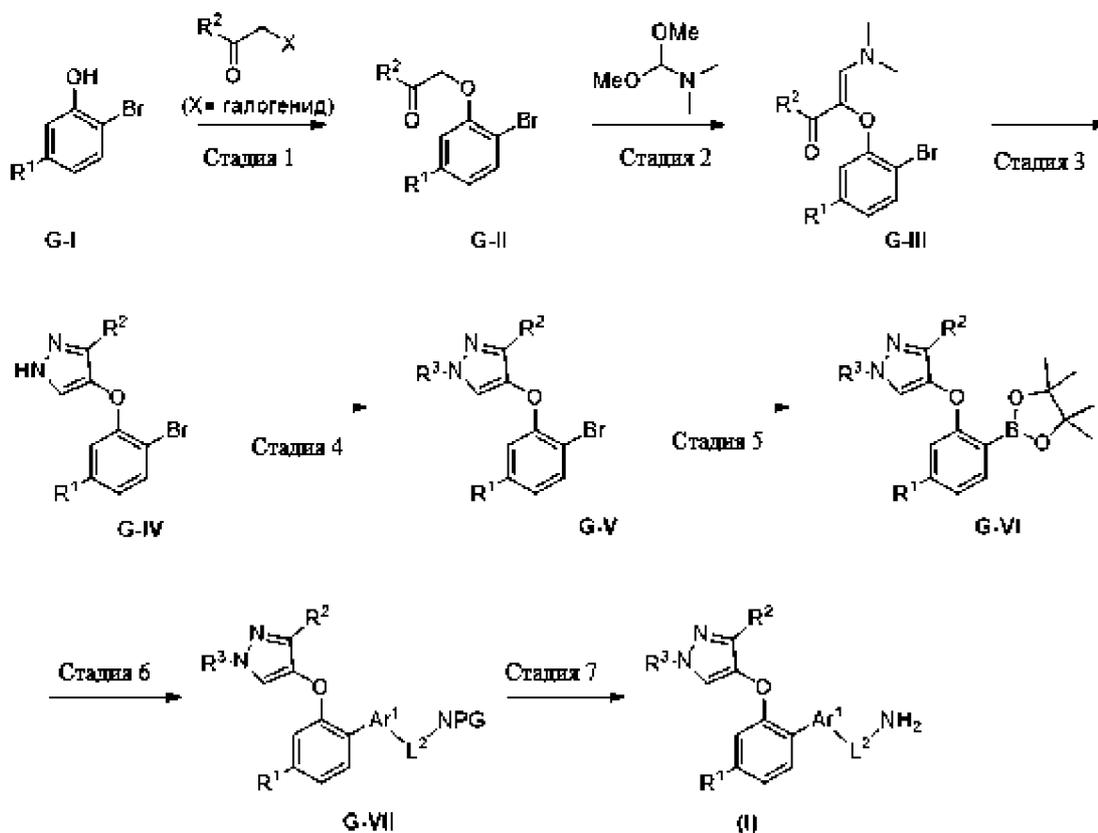
Стадия 5: Тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание

включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия б: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота является предпочтительной, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно также синтезировать, используя промежуточный пиразол (G-IV), полученный реакцией циклизации, как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после реакции реагента, содержащего уходящую группу, с пиразолом (G-IV), полученным в три стадии из исходного вещества (G-I), для введения заместителя R^3 , целевое соединение можно синтезировать тем же способом, как описано выше.

Схема 14



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 2: Реакцию предпочтительно проводят без растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 100°C.

Стадия 3: Реакцию проводят, используя гидразин моногидрат как реагент. Уксусная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 70°C до 120°C.

Стадия 4: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды, арилгалогениды и т.п. Органические основания, такие как триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин и т.п., неорганические основания, такие как карбонат калия и карбонат цезия и т.п. являются предпочтительными в качестве основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает,

например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 5: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, а трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

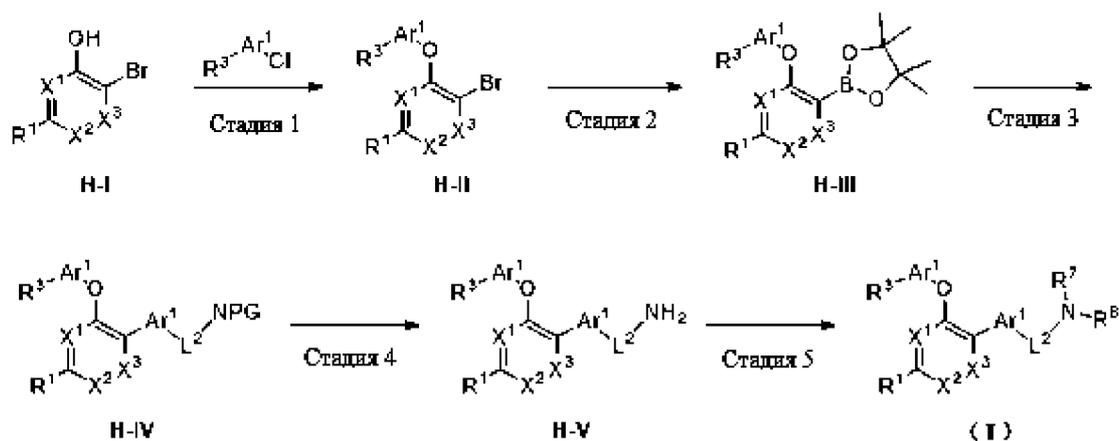
Стадия 6: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 7: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда

защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, реакцию ароматического нуклеофильного замещения или им подобные можно также провести, используя субстрат, содержащий уходящую группу в кольце Ar¹, как показано на изображенной ниже схеме реакции. (H-IV) можно синтезировать путем реакции (H-II) напрямую с Ar² циклическими соединениями, содержащими подходящие реакционно-способные заместители, без проведения стадии 2. Заместитель R³ (например, атом галогена) можно превратить в целевую структуру в нужное время по приведенной ниже схеме реакции способом, известным квалифицированному специалисту в данной области, в зависимости от целевой структуры.

Схема 15



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п.

Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 2: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, а трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 3: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

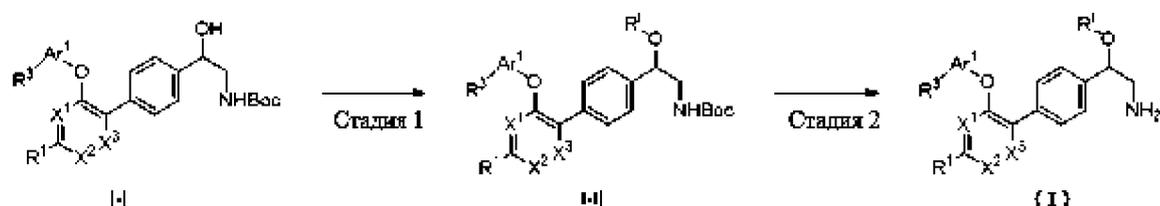
Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не

ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 5: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды и арил трифлат и т.п. Основание включает, например, органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п. и неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 120°C.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно синтезировать путем модификации соединения (I-I), содержащего спиртовую группу, как показано на изображенной ниже схеме реакции.

Схема 16



(Где R¹ представляет собой заместитель, который формирует -OR¹ в качестве R²¹ в формуле (I).)

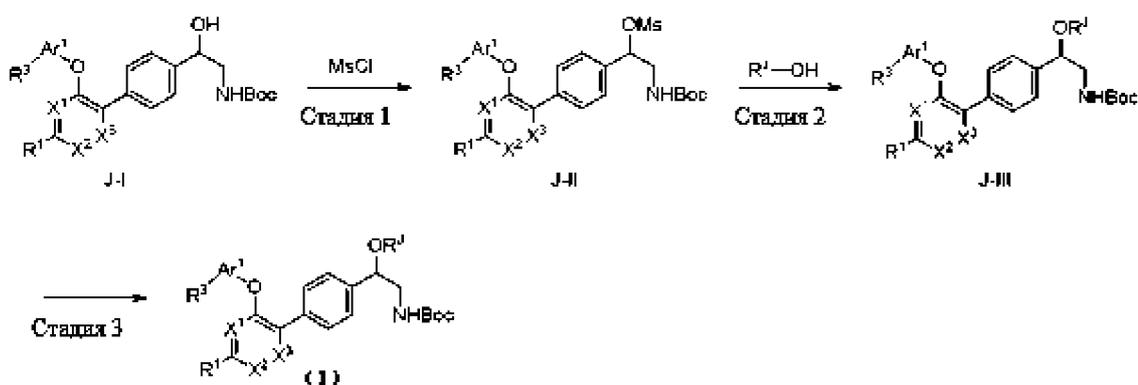
Стадия 1: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды и алкилтрифлат и т.п. Гидрид натрия, карбонат калия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 120°C.

Стадия 2: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве используемой сильной кислоты, и

растворитель, такой как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат и т.п. является предпочтительным в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, после превращения спиртовой группы в (J-I) в уходящую группу для введения алкокси-группы, как показано на изображенной ниже схеме реакции, целевое соединение можно также синтезировать тем же способом, как описано выше.

Схема 17



(Где

Ms представляет собой метансульфонильную группу;

R^J представляет собой заместитель, который формирует -OR^J в качестве R²¹ в формуле (I).)

Стадия 1: В качестве мезилирующего агента для проведения данной реакции можно применять метансульфонилхлорид. Триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве оснований. Растворитель в данной реакции не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, органические растворители, такие как тетрагидрофуран, дихлорметан и т.п. Данную реакцию предпочтительно проводят при температуре от 0°C до 60°C, и особенно предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры.

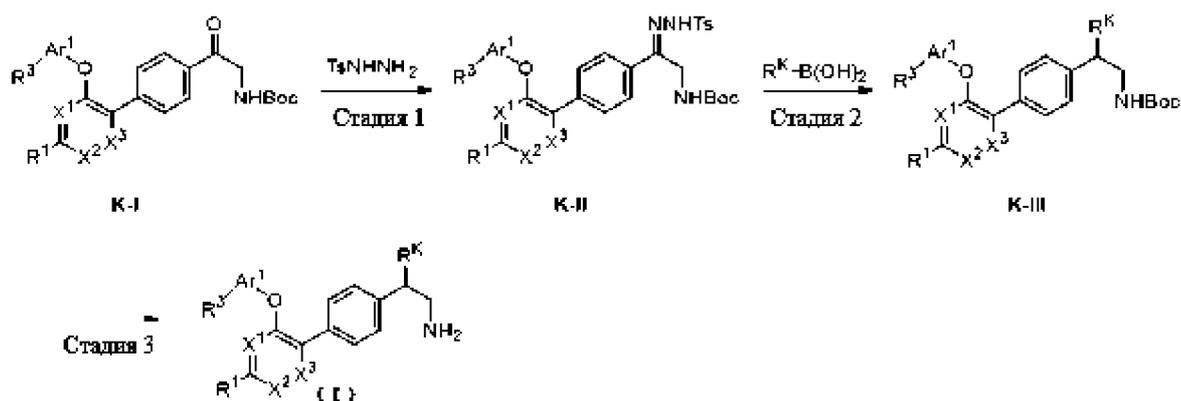
Стадия 2: Спирт (R^J-OH), соответствующий целевому соединению, можно применять для проведения данной реакции. В качестве предпочтительных оснований можно применять неорганические основания, такие как гидрид натрия, карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Растворитель в данной реакции включает, например, органические растворители, такие как тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и т.п., или смеси перечисленных растворителей. Данную реакцию

предпочтительно проводят при температуре от комнатной до 150°C, и особенно предпочтительно при температуре от комнатной до 100°C.

Стадия 3: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и такой растворитель как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, после введения нужного заместителя через тозилгидразон (К-II), как изображено в приведенной ниже схеме реакции, можно проводить синтез тем же способом, как описано выше.

Схема 18



(Где

Ts представляет собой п-толуолсульфонильную группу;

R^K представляет собой C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкильную группу, гидроксид(C₁₋₆ алкильную) группу, гидроксикарбонил-(C₁₋₃ алкильную) группу, (C₁₋₃ алкокси)карбонил-(C₁₋₃ алкильную) группу или фенильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена.)

Стадия 1: Тозилгидразин применяется в качестве реагента в данной реакции. Предпочтительные растворители включают толуол, метанол, этанол и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 120°C, и особенно предпочтительно от 50°C до 120°C.

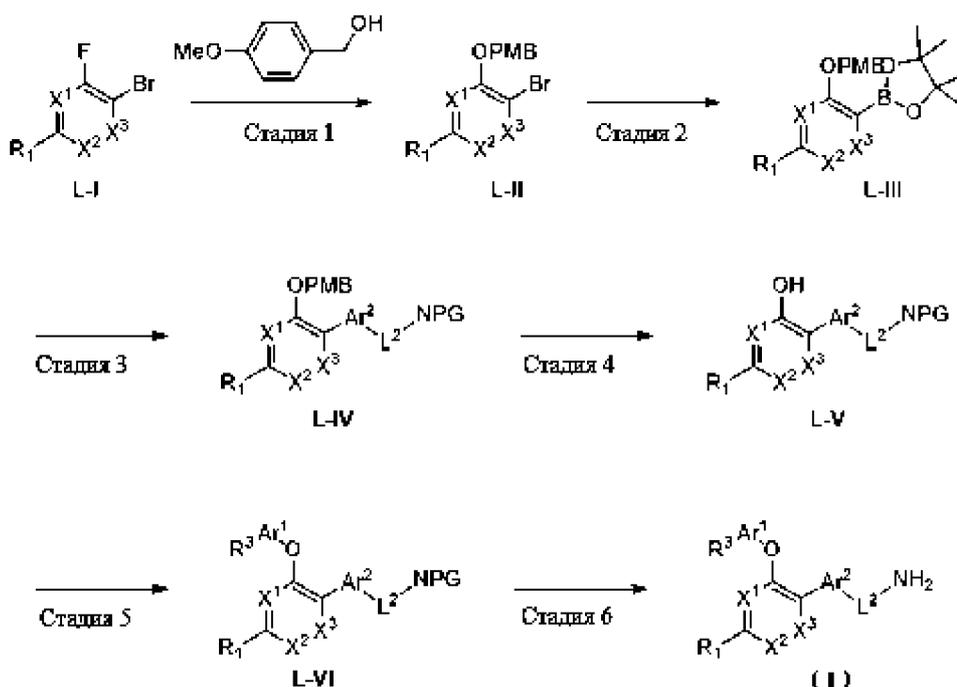
Стадия 2: Карбонат калия, карбонат цезия, фторид цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например,

простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксигидроэтан и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 3: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и такой растворитель как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, можно проводить синтез также методом, описанным в приведенной ниже схеме реакции. То есть, целевое соединение можно синтезировать по следующим стадиям: исходное вещество (L-I) вводят в реакцию с пара-метоксибензиловым спиртом, получая соединение (L-II); после этого биарильное соединение (L-IV) получают путем превращения функциональной группы в виде атома брома (L-II), и затем снимают защитную PMB-группу, получая фенол (L-V); после связывания этого фенола (L-V) с Ar^1 соединением, содержащим реакционно-способный заместитель, в ходе подходящей реакции, снимают защиту с amino-группы.

Схема 19



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 2: Бис(пинаколато)дифторборан является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 3: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

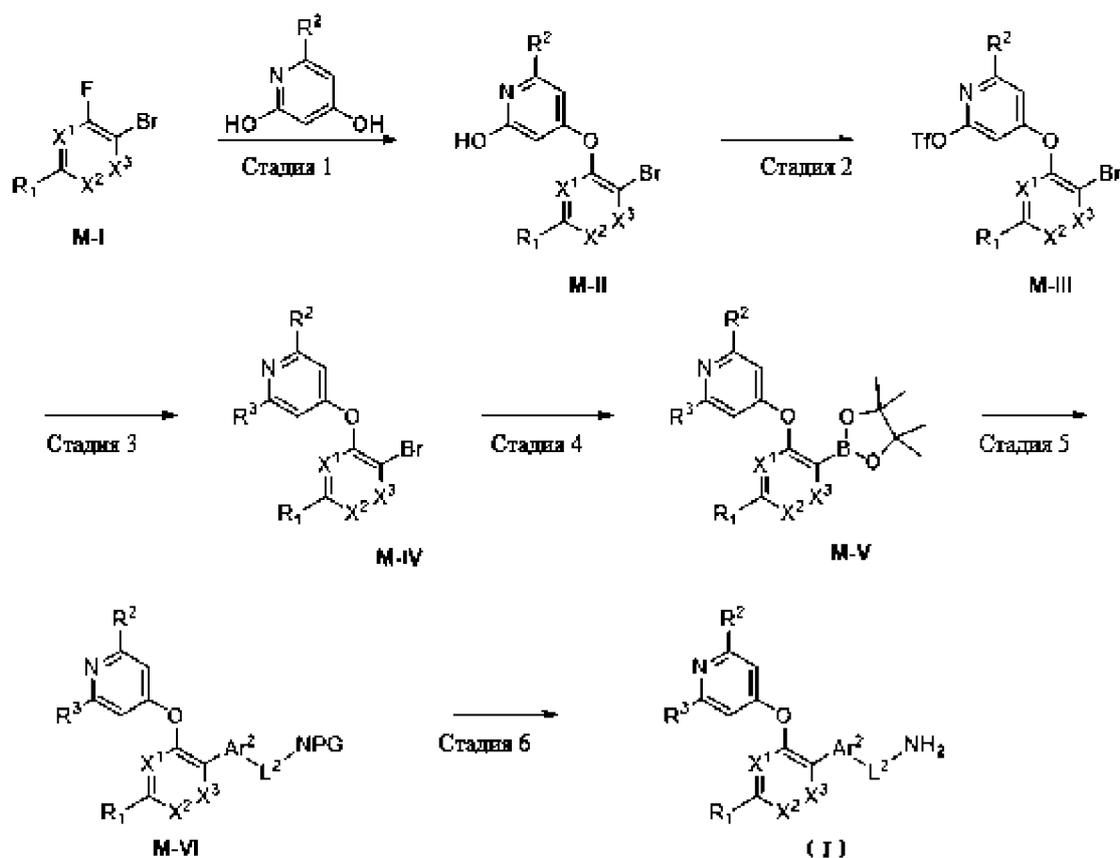
Стадия 4: Для удаления пара-метоксибензильной группы можно адаптировать известный метод. Например, сильные кислоты включают такие как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота и т.п., и растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 5: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 6: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -O- в соединении по настоящему изобретению, можно проводить синтез также методом, описанным в приведенной ниже схеме реакции. То есть, целевое соединение можно синтезировать по следующим стадиям: 2,4-дигидрокси-6-метилпиридин вводят в реакцию с исходным веществом (M-I), получая соединение (M-II); после этого (M-II) превращают в трифлат и затем вводят нужный заместитель R^3 , получая (M-IV); после этого, биарильное соединение (M-VI) получают путем превращения функциональной группы в виде атома брома в (M-IV), после чего снимают защиту с amino-группы.

Схема 20



Стадия 1: Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 160°C .

Стадия 2: Реагент для получения трифлата включает ангидрид трифторметансульфокислоты (Tf_2O) и т.п., а пиридин, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Предпочтительные растворители включают тетрагидрофуран, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C .

Стадия 3: Для введения заместителя R^3 можно адаптировать известные методы, широко применяющиеся в данной области. Например, в случае введения заместителя R^3 с использованием производных бороновых кислот, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия

дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Кроме того, например, в случае реакции со спиртом или амином, соответствующим заместителю R³, предпочтительное основание включает, например, органические основания, такие как триэтиламин и N,N-диизопропилэтиламин, неорганическое основание, такое как карбонат калия и карбонат цезия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 4: Бис(пинаколато)диборон является предпочтительным в качестве борилирующего реагента, и трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Применяющееся основание включает ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура

проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 5: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

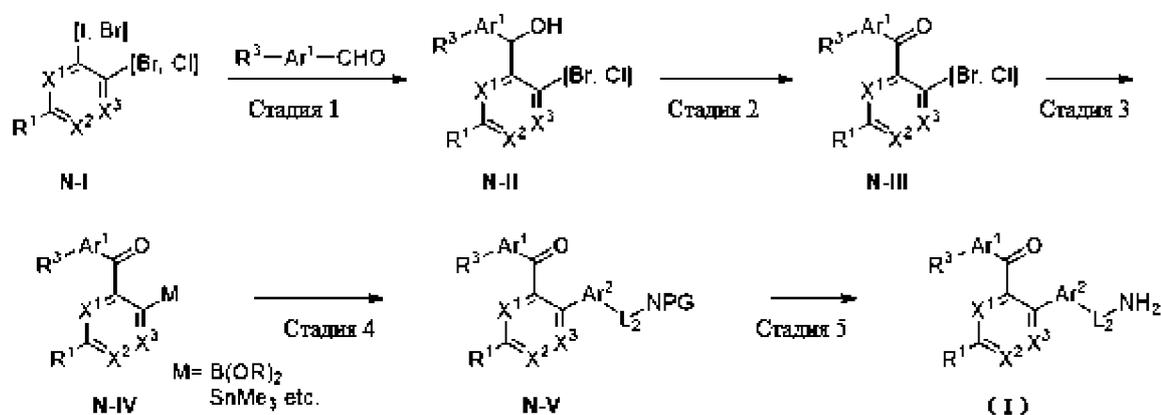
Стадия 6: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -CO- в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести, используя описанные ниже методы.

Например, синтез можно провести согласно способу, показанному на приведенной ниже схеме реакции. То есть, соединение с кольцом Ar^1 , содержащее альдегидную группу, вводят в реакцию с анионным реагентом, полученным из соединения (N-I), синтезируя соответствующий спирт (N-II), который далее окисляют, получая кетон (N-III). После этого формируют биарильную связь, получая (N-V). Кроме того, заместитель R^3 можно

подвергнуть превращению в нужное время по приведенной ниже схеме реакции способом, известным квалифицированному специалисту в данной области, в зависимости от целевой структуры.

Схема 21



Стадия 1: Реагент для получения аниона реакцией с (N-I) включает, например, н-бутиллитий, раствор комплекса изопропилмагний хлорида с хлоридом лития и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п. и галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от -78°C до 50°C , и особенно предпочтительно от -40°C до комнатной температуры.

Стадия 2: Периодинан Десс-Мартина, 2-иодоксибензойная кислота, пиридиния хлорхромат или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося окислителя. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п. и галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C .

Стадия 3: Применяющийся борилирующий реагент включает бис(пинаколато)диборон и т.п., а оловоорганический реагент включает гексаметилдиолово и т.п. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются

предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Основание, применяющееся для борилирования, включает ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

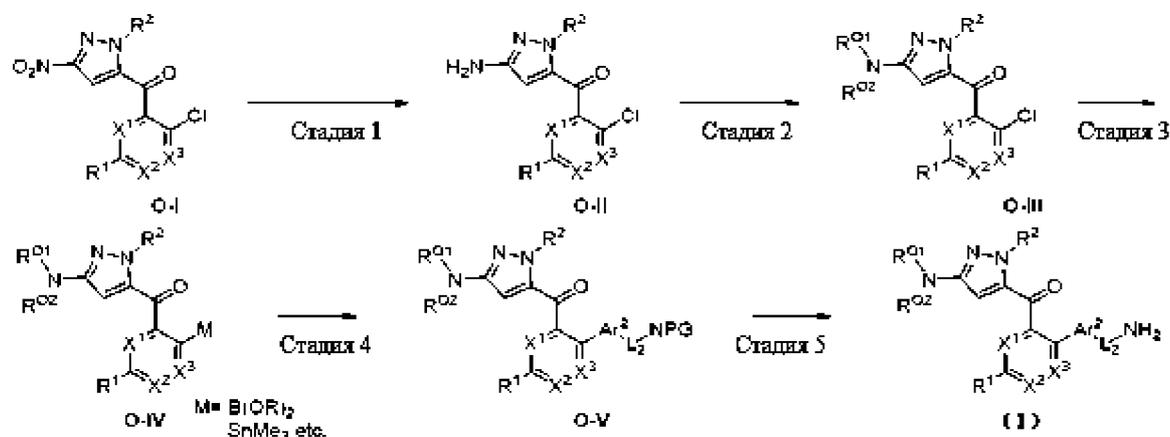
Стадия 4: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 5: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота, являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-

диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -CO- в соединении по настоящему изобретению, целевое соединение можно синтезировать также с применением промежуточного пиразола (O-II), как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после того как амино-группа в (O-II), полученном восстановлением (O-I), была модифицирована реагентом, содержащим уходящую группу, с получением (O-III), целевое соединение можно синтезировать тем же способом, как описано выше.

Схема 22



(Где R^{O1} , R^{O2} представляют собой заместители, которые формируют $-\text{NR}^{O1}\text{R}^{O2}$, который может быть включен в R^3 в формуле (I).)

Стадия 1: Железо, цинк или им подобные являются предпочтительными в качестве металлического реагента, и этот металлический реагент предпочтительно используется в комбинации с таким реагентом как хлорид аммония и уксусная кислота. Предпочтительные растворители включают органические растворители, такие как этанол, метанол, тетрагидрофуран и т.п., смеси растворителей, получаемые добавлением к ним воды и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 2: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды, алкилтрифлат и т.п. Органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п., и неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия и т.п. являются предпочтительными в качестве основания. 1,4-Диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 3: Применяющийся борилирующий реагент включает бис(пинаколато)диборон, а оловоорганический реагент включает гексаметилдиолово и т.п. Предпочтительный палладиевый катализатор включает, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид и т.п. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Основание для борилирования включает, например, ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

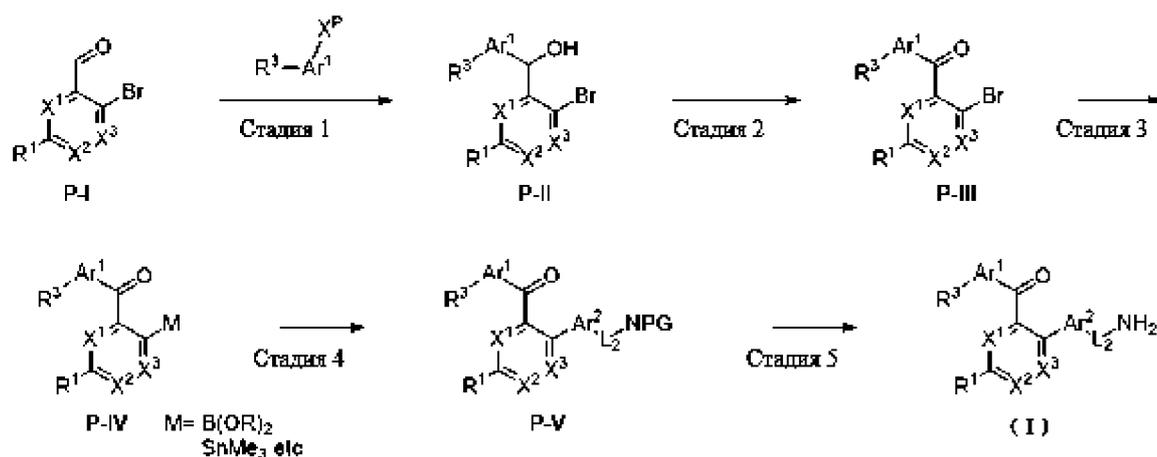
Стадия 4: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 5: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не

ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -CO- в соединении по настоящему изобретению, как показано на изображенной ниже схеме реакции, после реакции анионного реагента, полученного из кольца Ar^1 с альдегидом (P-I), что приводит к соответствующему спирту (P-II), синтез можно провести тем же способом, как описано выше.

Схема 23



(Где X^p представляет собой H или атом галогена.)

Стадия 1: Реагент для получения аниона в реакционной системе включает, например, н-бутиллитий, раствор комплекса изопропилмагний хлорида с хлоридом лития и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п. и галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от -78°C до 50°C, и особенно предпочтительно от -40°C до комнатной температуры.

Стадия 2: Периодинан Десс-Мартина, 2-иодоксибензойная кислота, пиридиния хлорхромат или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося

окислителя. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., и галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

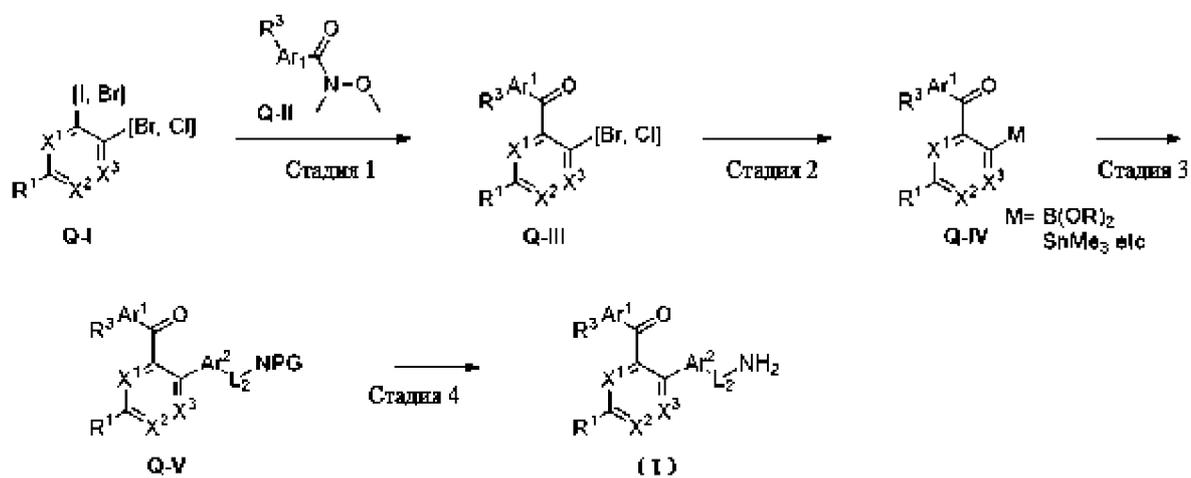
Стадия 3: Применяющийся борилирующий реагент включает, например, бис(пинаколато)дифторборон, а оловоорганический реагент включает, например, гексаметилдиолово и т.п. Трис(дифенилметилкарбонил)дипалладий, ацетат палладия, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Основание, применяющееся для борилирования, включает, например, ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

Стадия 4: Тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 5: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. Растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -CO- в соединении по настоящему изобретению, после синтеза соответствующего кетона (Q-III) с использованием кольца Ar¹, содержащего амин Вайнреба (Q-II), как показано на изображенной ниже схеме реакции, синтез можно провести тем же способом, как описано выше.

Схема 24



Стадия 1: Реагент для получения аниона в реакционной системе включает, например, н-бутиллитий, раствор комплекса изопротилмагний хлорида с хлоридом лития и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. Температура проведения реакции

предпочтительно составляет от -78°C до 50°C , и особенно предпочтительно от -40°C до комнатной температуры.

Стадия 2: Применяющийся борилирующий реагент включает, например, бис(пинаколато)дифторборон, а оловоорганический реагент включает, например, гексаметилдиолово и т.п. Трис(дифенилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Основание, применяющееся для борилирования, включает, например, ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C , и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C .

Стадия 3: Тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C , и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C .

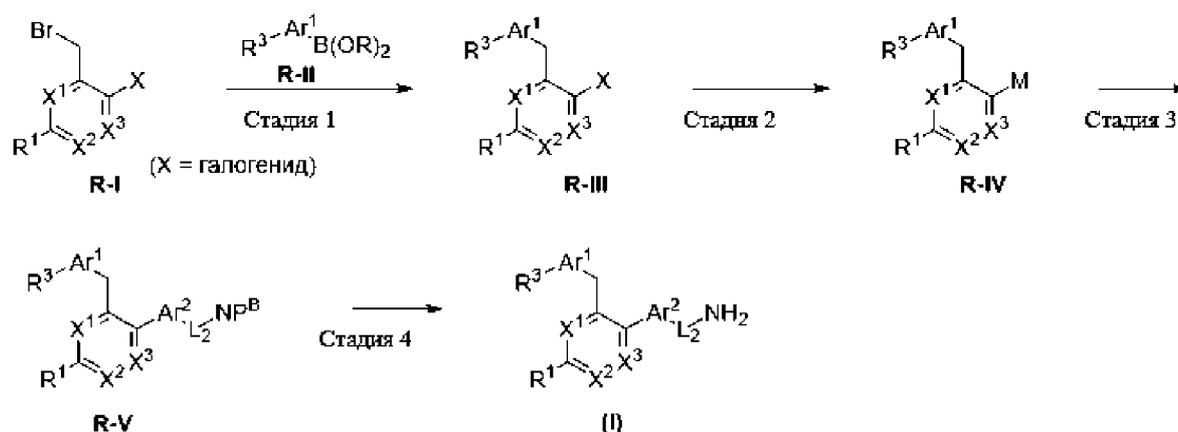
Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда

защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH_2-$ в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести, используя описанные ниже методы синтеза.

Например, можно проводить синтез как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после связывания соединения (R-II), содержащего кольцо Ar^1 с реакционно-способным заместителем, таким как производное бороновой кислоты, с бензилбромидом (R-I) по реакции кросс-сочетания, последующего превращения соединения (R-III) в бор-содержащее соединение, олово-содержащее соединение или им подобные, и затем проводя реакцию кросс-сочетания с соответствующими соединениями, содержащими кольцо Ar^2 , можно сформировать биарильную связь для завершения синтеза. С другой стороны, (R-III) можно напрямую использовать для реакции кросс-сочетания или ей подобных реакций с соединениями, содержащими кольцо Ar^2 , имеющими подходящие реакционно-способные заместители, без проведения стадии 2.

Схема 25



Стадия 1: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание

включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 2: Применяющийся борилирующий реагент включает, например, бис(пинаколато)диборон, а оловоорганический реагент включает, например, гексаметилдиолово и т.п. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора. Если необходимо, трициклогексилфосфин, тетрафторборат трициклогексилфосфония, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или им подобные применяются в качестве лиганда. Основание, применяющееся для борилирования, включает, например, ацетат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

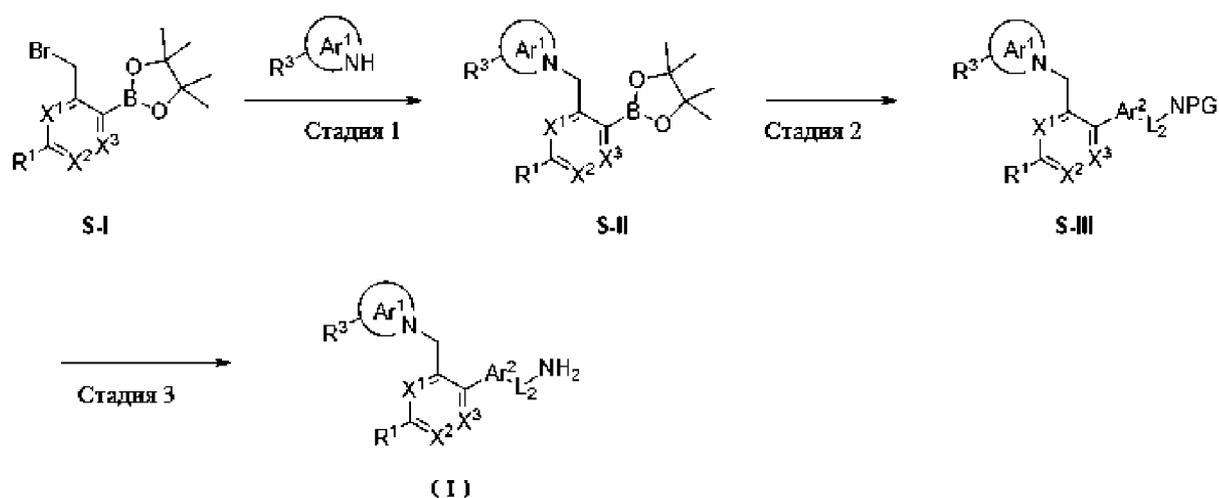
Стадия 3: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-

диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин или этилендиамин является предпочтительным. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH_2-$ в соединении по настоящему изобретению, как показано на изображенной ниже схеме реакции, после получения (S-II) путем связывания с кольцом Ar^1 по реакции алкилирования с использованием атома азота в кольце Ar^1 , синтез можно провести тем же способом, как описано выше.

Схема 26



ия 1: Стадия (мин, N,N-диизопропи Стадия (ин, карбонат калия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает,

например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 120°C, и особенно предпочтительно от 40°C до 100°C.

Стадия 2: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 3: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

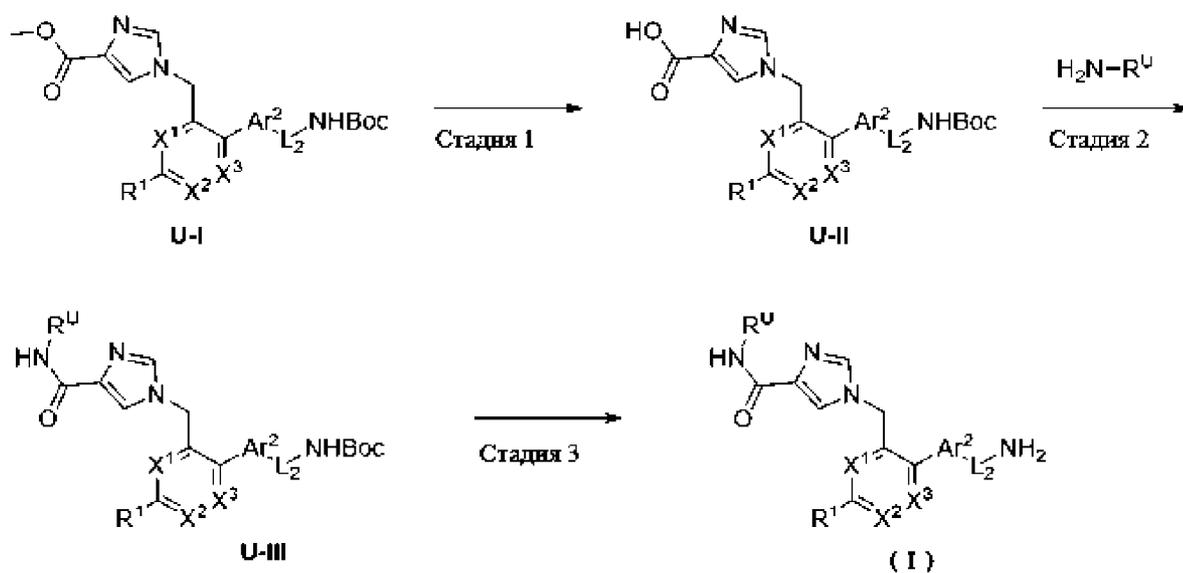
Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH_2-$ в соединении по настоящему изобретению, как показано на изображенной ниже схеме реакции, целевое соединение, в которое введена амино-группа или алкокси-группа, можно синтезировать с применением альдегида или интермедиата (Т-I) в качестве исходного.

растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 80°C.

Стадия 5: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH_2-$ в соединении по настоящему изобретению, как показано на изображенной ниже схеме реакции, целевое соединение, содержащее амидную группу, можно синтезировать путем конверсии функциональной группы в сложноэфирную группу в интермедиате (U-I).

Схема 28



(Где R^U представляет собой C_{1-6} алкильную группу.)

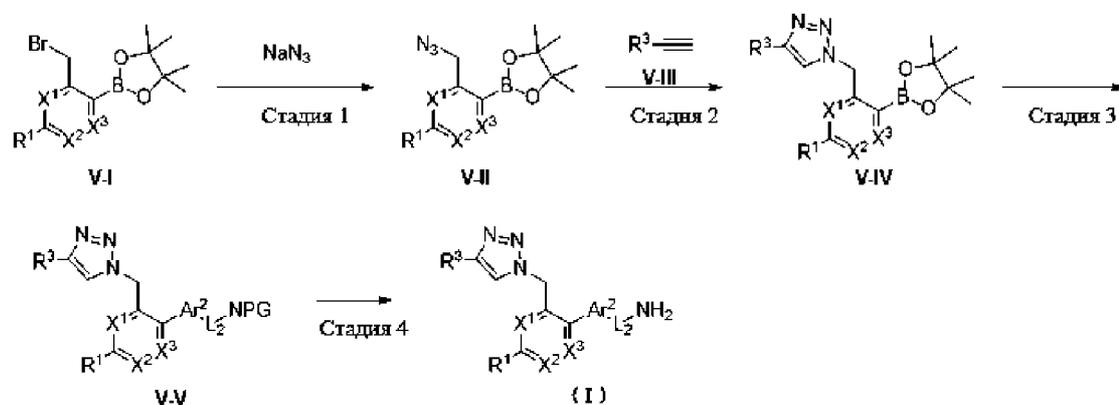
Стадия 1: Основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия и т.п., алкоксиды металлов, такие как этоксид натрия, метоксид натрия и т.п., их растворы в воде и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, тетрагидрофуран, метанол, этанол, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 60°C.

Стадия 2: Применяющийся конденсирующий агент включает, например, НАТУ, НОВt, НОAt, EDCI и т.п. Реакцию проводят без основания или в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п. Тетрагидрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 3: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и растворитель, такой как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -CH₂- в соединении по настоящему изобретению, синтез можно также провести согласно способу, показанному на приведенной ниже схеме реакции. То есть, после получения триазола (V-IV) реакцией ацетиленового соединения (V-III) с (V-II), в который введена азидная группа, синтез можно провести тем же способом, как описано выше.

Схема 29



Стадия 1: Данная реакция представляет собой реакцию введения азидной группы с применением азиды натрия. Растворитель включает, например, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 2: Данная реакция представляет собой реакцию синтеза триазольного кольца с применением алкинового соединения, соответствующего целевому соединению. Иодид меди(I), бромид меди(I) или им подобные являются предпочтительными в качестве металлического реагента, и, если необходимо, добавляют также лиганд, такой как трис[(1-

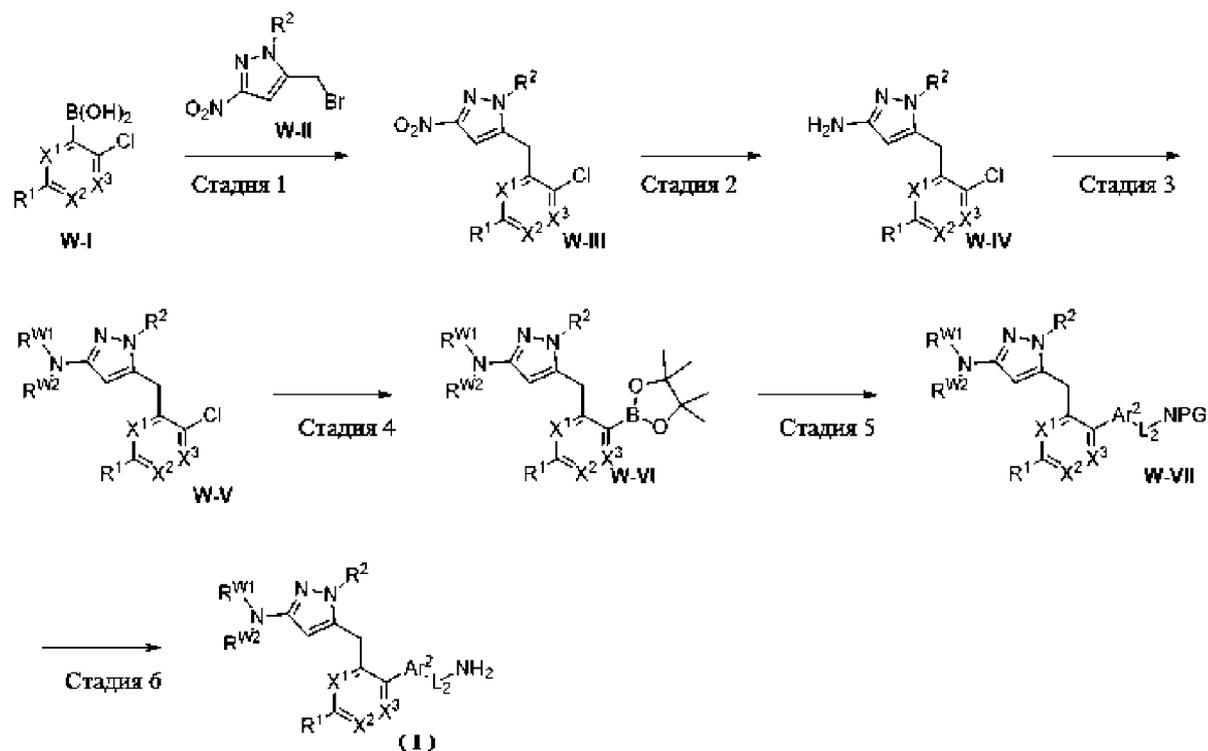
бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТВТА). В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 80°C.

Стадия 3: Предпочтительный палладиевый катализатор включает, например, тетраакс(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид и т.п., и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. Растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п. спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH_2-$ в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести также согласно способу, показанному на приведенной ниже схеме реакции. То есть, после получения (W-V) реакцией сочетания между бороновой кислотой (W-I) и нитропиразольным кольцом (W-II), восстановления нитро-группы и модификации amino-группы, целевое соединение можно синтезировать тем же способом, как описано выше.

Схема 30



(Где R^{W1} и R^{W2} представляют собой заместители, формирующие $-NR^{W1}R^{W2}$, который может быть включен в R^3 в формуле (I).)

Стадия 1: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п. N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных

растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 2: Железо, цинк или им подобные являются предпочтительными в качестве металлического реагента и предпочтительно используются в комбинации с таким реагентом, как хлорид аммония, уксусная кислота и т.п. Предпочтительные растворители включают, например, органические растворители, такие как этанол, метанол и тетрагидрофуран и смеси растворителей, получаемые добавлением к ним воды и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100°C.

Стадия 3: Реагент, содержащий уходящую группу, включает, например, алкилгалогениды, алкилтрифлат и т.п. Органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или им подобные, или неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 4: Борилирующий агент включает, например, бис(пинаколато)диборон и т.п. Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид, трис(добензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия, XPhos-Pd-G2 или им подобные являются предпочтительными в качестве катализатора. Если необходимо, можно применять лиганд, такой как трициклогексилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или им подобные. Ацетат калия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Предпочтительные растворители включают, например, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 70°C до 120°C.

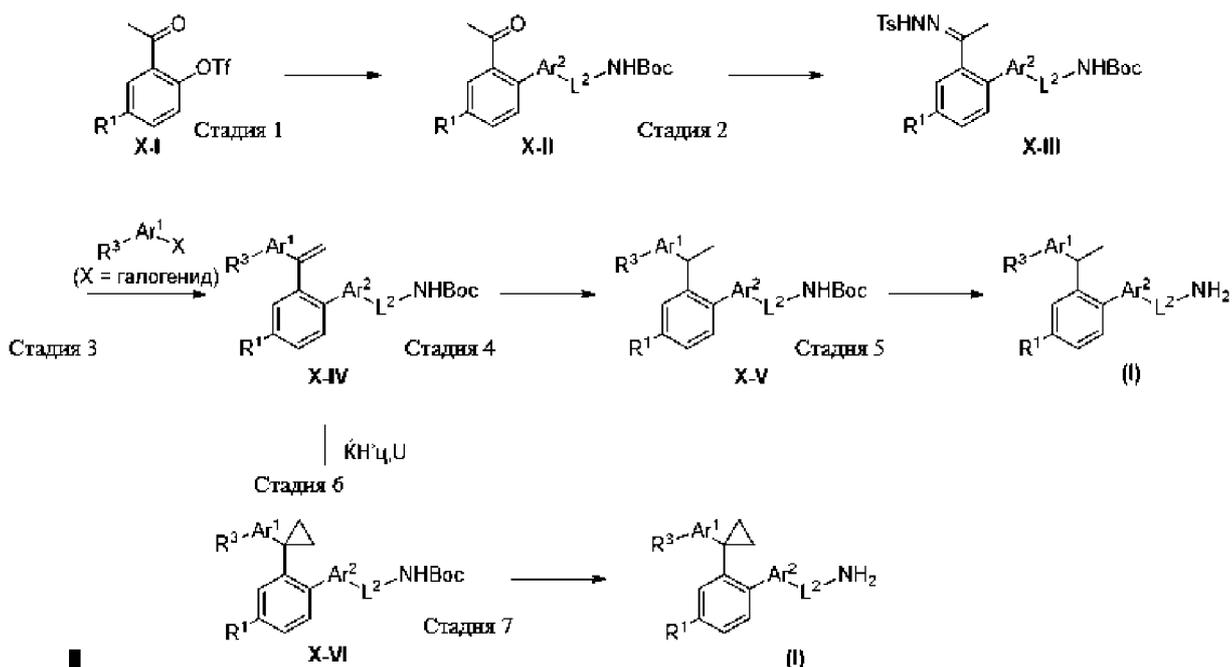
Стадия 5: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает,

например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 6: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CHMe-$, $-C(=CH_2)-$ или 1,1-циклорпропилиденовую группу в соединении по настоящему изобретению, можно проводить синтез как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после реакции тозилгидразона (X-III) с соединением, содержащим кольцо Ag^1 и имеющим атом галогена, с получением экзоолефина (X-IV), целевое соединение можно синтезировать путем восстановления или циклопропанирования олефина и последующего снятия защиты. Соединение, имеющее формулу (I), в котором L^1 представляет собой $-C(=CH_2)-$, можно синтезировать путем снятия защиты с (X-IV).

Схема 31



Стадия Ста Стадия с(т (Стадия юсфин) Стадия й, Стадия фенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 2: Данная реакция представляет собой реакцию формирования тозилгидразона с использованием тозилгидразина как реагента. Предпочтительные растворители включают толуол, метанол, этанол и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 120°C.

Стадия 3: Данная реакция представляет собой реакцию синтеза экзоолефина путем реакции сочетания между тозилгидразоном и арилгалогенидом. Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид,

трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия или им подобные являются предпочтительными в качестве катализатора. Если необходимо, можно применять лиганд, такой как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или им подобные. Предпочтительные основания включают карбонат цезия, трет-бутоксид лития, фосфат калия. Предпочтительные растворители включают 1,4-диоксан, толуол, фторбензол и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C.

Стадия 4: Данная реакция представляет собой реакцию восстановления олефина путем комбинирования металлического реагента, такого как палладий на угле (Pd/C), и источника водорода, такого как газообразный водород. Этанол, метанол, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 5: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве используемой сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

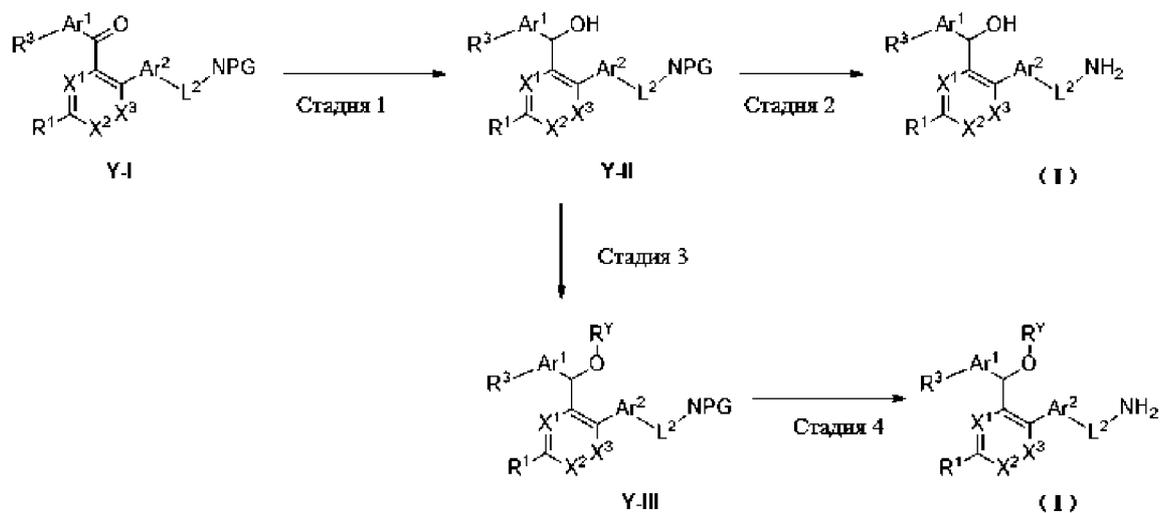
Стадия 6: Данная реакция представляет собой реакцию превращения олефина в циклопропан с применением иодида триметилсульфоксония. Предпочтительные основания включают, например, гидрид натрия, трет-бутоксид калия и т.п. Диметилсульфоксид, тетрагидрофуран или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 7: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве используемой сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH(R^{11})-$ в соединении по настоящему изобретению, можно проводить синтез, применяя описанные ниже методы.

Например, можно проводить синтез как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после восстановления кетона в (Y-I), полученном описанным выше методом синтеза, можно синтезировать целевое соединение путем снятия защиты с амино-группы. Можно также модифицировать гидроксигруппу в интермедиате (Y-II) по реакции алкилирования или ей подобным.

Схема 32



(Где R^Y представляет собой заместитель, который формирует $-OR^Y$, соответствующий R^{11} в формуле (I).)

Стадия 1: Восстановитель включает, например, боргидрид натрия, боргидрид лития и т.п. Предпочтительные растворители включают, например, тетрагидрофуран, метанол, этанол, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C.

Стадия 2: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-

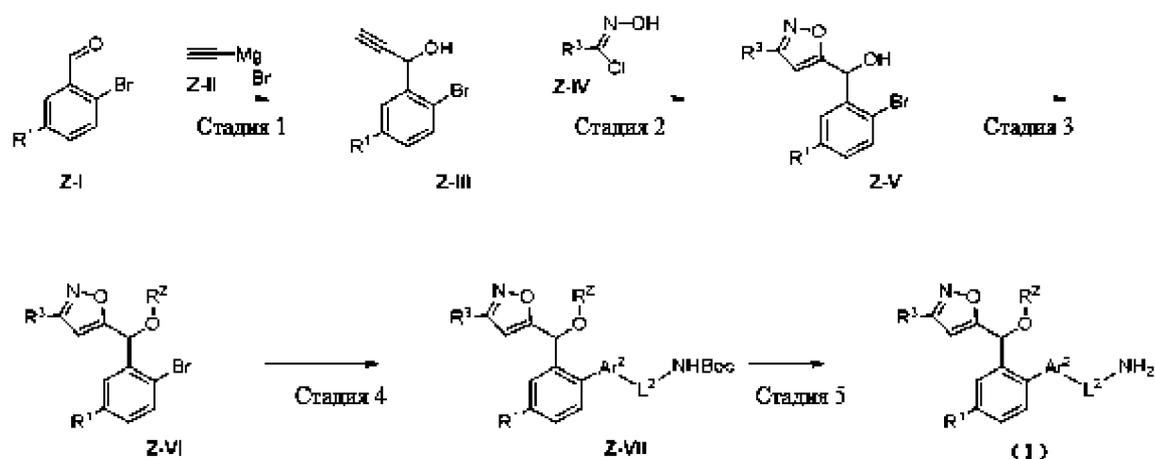
диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 3: Алкилгалогенид, алкилтрифлат или им подобные применяются в качестве реагента, содержащего уходящую группу. Основание включает, например, гидрид натрия, карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 80°C.

Стадия 4: В качестве метода удаления защитной группы можно адаптировать известные способы, широко применяющиеся в данной области. Например, когда защитная группа представляет собой Вос-группу, сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными, а когда защитная группа представляет собой фталимид, то гидразин, этилендиамин или им подобные являются предпочтительными. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой $-CH(R^{11})-$ в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести также как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после введения этинильной группы в исходный альдегид (Z-I), проводят реакцию циклизации с использованием (Z-IV), получая целевой изоксазол (Z-V), содержащий заместитель R^3 . После модификации гидроксигруппы в (Z-V) реакцией алкилирования или ей подобной, целевое соединение можно синтезировать путем снятия защиты с аминогруппы.

Схема 33



(Где R^Z представляет собой заместитель, который формирует $-OR^Z$, соответствующий R^{11} в формуле (I).)

Стадия 1: Данная реакция представляет собой реакцию присоединения этинилмагний бромида (**Z-II**) к альдегиду (**Z-I**). Тетрагидрофуран, дихлорметан или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от -78°C до комнатной температуры.

Стадия 2: Данная реакция представляет собой реакцию построения изоксазольного кольца с использованием оксимного реагента (**Z-IV**), соответствующего целевому соединению. Карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве основания, и 1,4-диоксан, толуол или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 120°C .

Стадия 3: Алкилгалогенид, алкилтрифлат или им подобные применяются в качестве реагента, содержащего уходящую группу. Основание включает, например, гидрид натрия, карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 80°C .

Стадия 4: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает,

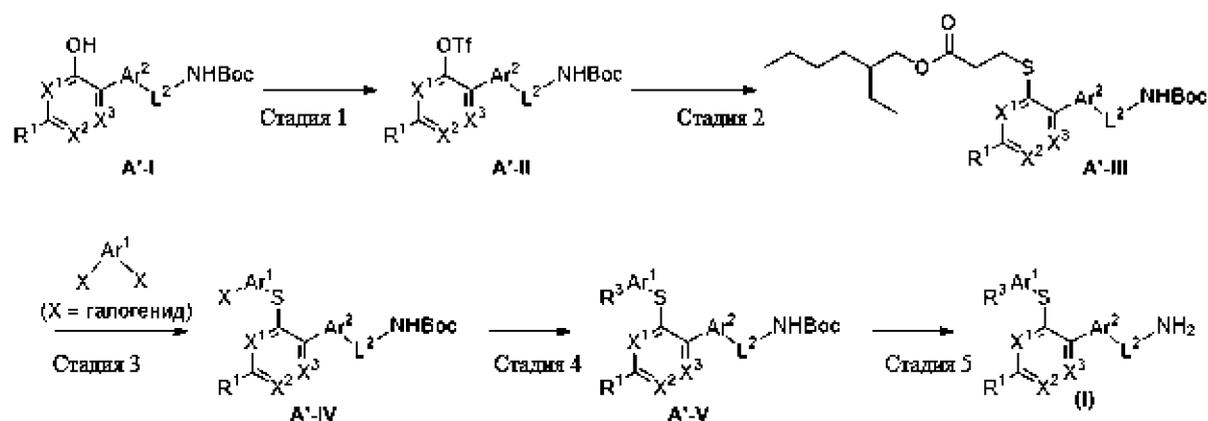
например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Стадия 5: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве используемой сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L^1 в формуле (I) представляет собой -S- или -SO- в соединении по настоящему изобретению, синтез можно провести по описанным ниже методикам.

Например, можно проводить синтез как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, после превращения интермедиата (A'-I), полученного описанным выше методом, в трифлат (A'-II), вводят тиольную боковую цепь по реакции сочетания, и это соединение (A'-III) вводят в реакцию с подходящим основанием и вводят в реакцию ароматического нуклеофильного замещения для связывания с кольцом Ar^1 . Если необходимо, после этого целевое соединение можно синтезировать путем введения нужного заместителя в боковую цепь, используя атом галогена в Ar^1 как исходный пункт. Если Ar^1 соединение, применяющееся на стадии 3, уже было модифицировано заместителем R^3 , операцию на стадии 4 можно опустить.

Схема 34



Стадия 1: Реагенты для получения трифлата включают ангидрид трифторметансульфокислоты ($\text{ Tf}_2\text{O}$) и т.п., и пиридин, триэтиламин, N,N -диизопропилэтиламин или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Предпочтительные растворители включают, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от -20°C до 50°C .

Стадия 2: Тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия или им подобные являются предпочтительными в качестве катализатора. Если необходимо, можно применять лиганд, такой как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или им подобные. Предпочтительные основания включают, например, N,N -диизопропилэтиламин, триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Растворитель включает, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N -диметилформамид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C .

Стадия 3: Карбонат калия, карбонат цезия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (DBU) или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Предпочтительные растворители включают, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N -диметилформамид, N -метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 150°C .

Стадия 4: Для введения заместителя R^3 можно адаптировать известный способ, широко используемый в данной области. Например, когда заместитель R^3 вводят с использованием производных бороновых кислот, то тетраakis(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид или им подобные являются предпочтительными в качестве палладиевого катализатора, и основание включает, например, неорганические соли, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и т.п., простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол, бутанол и т.п., N,N -диметилформамид, N -метилпирролидон, диметилсульфоксид, воду, смеси перечисленных растворителей и т.п. Температура

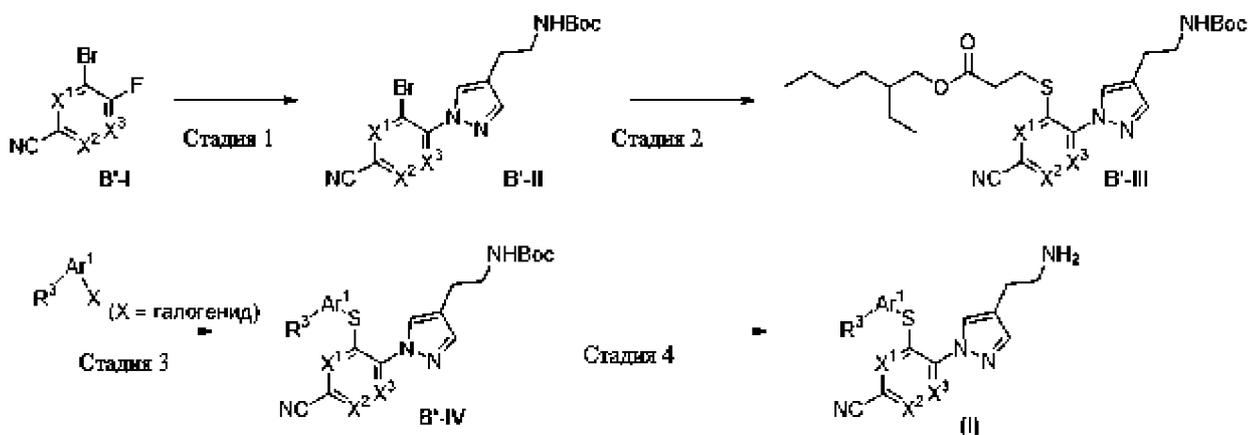
проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C, и особенно предпочтительно от 80°C до 120°C.

Кроме того, например, когда в реакцию вводят спирт или амин, соответствующие заместителю R³, предпочтительные основания включают, например, органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.п., и неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия и т.п. В данном случае растворитель не ограничивается каким-либо особым образом и включает, например, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан и т.п., N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

Стадия 5: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -S- в соединении по настоящему изобретению, можно также проводить синтез как показано на изображенной ниже схеме реакции. То есть, поскольку реакцию ароматического нуклеофильного замещения можно применять как метод связывания с кольцом Ar², таким как пиразол или им подобные, после формирования биарильной связи, синтез можно провести аналогично приведенной выше схеме.

Схема 35



Стадия 1: Триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия или им подобные являются предпочтительными в качестве применяющегося основания. Предпочтительные растворители включают, например, 1,4-диоксан,

тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от комнатной температуры до 150°C.

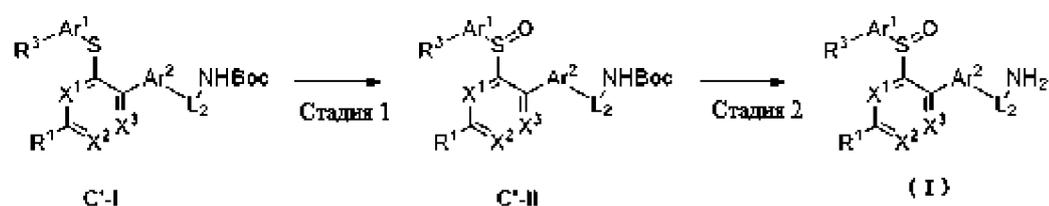
Стадия 2: Тетракис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, ацетат палладия или им подобные являются предпочтительными в качестве катализатора. Если необходимо, можно применять лиганд, такой как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или им подобные. Предпочтительные основания включают N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия и т.п. Растворитель включает, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 50°C до 150°C.

Стадия 3: Карбонат калия, карбонат цезия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (DBU) или им подобные являются предпочтительными в качестве основания. Предпочтительные растворители включают, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 150°C.

Стадия 4: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве использующейся сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Когда L¹ в формуле (I) представляет собой -SO- в соединении по настоящему изобретению, как показано на изображенной ниже схеме реакции, целевое соединение можно синтезировать путем окисления сульфида (C'-I) с превращением его в сульфоксид (C'-II), и затем снятием защиты.

Схема 36



Стадия 1: Применяющийся окислитель включает, например, 3-хлорпербензойную кислоту и т.п. Растворитель включает, например, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и т.п. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 100°C.

Стадия 2: Трифторуксусная кислота, соляная кислота, серная кислота или им подобные являются предпочтительными в качестве используемой сильной кислоты, и дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат или им подобные являются предпочтительными в качестве растворителя. Температура проведения реакции предпочтительно составляет от 0°C до 50°C, и особенно предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) не ограничены каким-либо специальным образом, при условии что они представляют собой фармацевтически приемлемые соли, и включают, например, соли с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота и т.п., соли с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, винная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота и т.п., соли с аминокислотами, такими как глицин, лизин, аргинин, гистидин, орнитин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота и т.п., соли с щелочными металлами, такими как натрий, калий, литий и т.п., соли с щелочно-земельными металлами, такими как кальций, магний и т.п., соли с металлами, такими как алюминий, цинк, железо и т.п., соли с органическими иониевыми соединениями, такие как соли тетраметиламмония, соли холина и т.п., и соли с органическими основаниями, такими как аммиак, пропандиамин, пирролидин, пиперидин, пиридин, этаноламин, N,N-диметилэтанолламин, 4-гидроксипиперидин, т-октиламин, дибензиламин, морфолин, глюкозамин, фенилглицил алкиловый эфир, этилендиамин, N-метилглюкамин, гуанидин, диэтиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, прокаин, диэтанолламин, N-бензилфениламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан и т.п.

Кроме того, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли включают различные гидраты и сольваты. Растворители в сольватах включают (но не ограничены только ими), например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол, т-бутанол, ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, хлороформ, этилацетат, диэтиловый эфир,

т-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, бензол, толуол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и т.п.

Соли соединения формулы (I), приемлемые для применения в медицине, можно надлежащим образом получить согласно общеизвестным знаниям в данной области.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли включают их стереоизомеры, рацематы и все возможные оптически активные формы.

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в составе любого препарата, такого как твердый препарат, полутвердый препарат и жидкий препарат, или в форме препарата для любого способа введения, такого как препарат для перорального и не-перорального введения (инъекции, препараты для чрезкожной адсорбции, глазные капли, суппозитории, препараты для трансназальной адсорбции, препараты для ингаляции и т.п.).

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, готовят с использованием добавок, обычно применяющихся в медицинских препаратах. Добавки для твердых препаратов включают, например, вспомогательные вещества, такие как лактоза, сахароза, глюкоза, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, кристаллическая целлюлоза, легкая безводная кремниевая кислота, синтетический алюмосиликат, алюмометасиликат магния, гидрофосфат кальция и т.п., связующие вещества, такие как кристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинил пирролидон и т.п., разрыхлители, такие как крахмал, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, кроскармеллоза натрия и натрия карбоксиметилкрахмал и т.п., лубриканты, такие как тальк, стеариновая кислота и т.п., материалы для создания покрытия, такие как гидроксиметилпропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, этилцеллюлоза и т.п., и красители; добавки для полутвердых препаратов включают, например, субстраты, такие как белый петролатум и т.п.; и добавки для жидких препаратов включают, например, растворители, такие как этанол и т.п., солюбилизаторы, такие как этанол и т.п., консерванты, такие как пара-гидроксibenзоат и т.п., изотонизирующие средства, такие как глюкоза и т.п., буферные добавки, такие как лимонная кислота и т.п., антиоксиданты, такие как L-аскорбиновая кислота и т.п., хелатирующие агенты, такие как ЭДТА и т.п., суспендирующие агенты и эмульгаторы, такие как полисорбат 80 и т.п.

Терапевтически эффективное количество действующего вещества и терапевтическом или профилактическом средстве по настоящему изобретению, которое

зависит от пути введения, возраста и пола пациента, а также от степени тяжести заболевания, обычно составляет от 0.1 до 1000 мг/день, а частота введения обычно составляет от одного до трех раз в день, 1 – 7 раз в неделю. Препарат предпочтительно готовят в соответствии с этими условиями.

В настоящем изобретении, термин “предотвращение” означает предотвращение возникновения заболеваний у индивида, который не страдает или еще не страдает данными заболеваниями, а термин “лечение” означает излечение, подавление или облегчение степени тяжести заболеваний или симптомов у индивида, который уже страдает данными заболеваниями.

Примеры

Далее настоящее изобретение описано более подробно с привлечением Примеров, но не ограничивается только ими. В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры:

ВІNAP = 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен

DMA = N,N-диметилацетамид

ДМФА = N,N-диметилформамид

ДМСО = диметилсульфоксид

НАТУ = 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-Ь]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

NMP = 1-метил-2-пирролидон

ТФУК = трифторуксусная кислота

ТГФ = тетрагидрофуран

Структура выделенных новых соединений была идентифицирована методом ¹Н-ЯМР и/или масс-спектрометрии с применением одноквадрупольного масс-спектрометра с ионизацией электрораспылением или другими подходящими аналитическими методами.

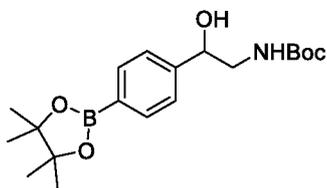
Для зарегистрированных ¹Н-ЯМР спектров (400 МГц, ДМСО-d₆, CDCl₃ или CD₃OD) приведены значения химических сдвигов (δ: м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (J: Гц). В результатах масс-спектрометрии измеренное значение наблюдали как M⁺+H, то есть как значение, полученное добавлением массы протона (H⁺) с молекулярной массе соединения (M). В настоящем тексте используются следующие аббревиатуры:

s = синглет, d = дублет, t = триплет, kv = квартет, квин = квинтет, ушир.s = ушир.синглет, m = мультиплет.

Сравнительный пример 1

трет-Бутил (2-гидрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат

Схема 37



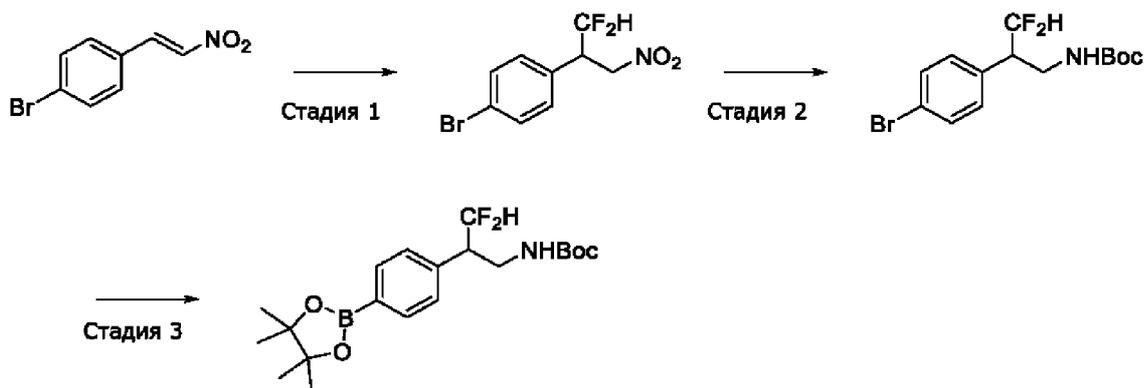
трет-Бутил (2-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил)карбамат (503 мг, 1.59 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)дифторборон (404 мг, 1.59 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (61 мг, 0.084 ммоль) и ацетат калия (469 мг, 4.78 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (412 мг, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (2H, д, $J = 7.8$ Гц), 7.38 (2H, д, $J = 7.8$ Гц), 4.90-4.86 (2H, м), 3.53-3.45 (1H, м), 3.27-3.20 (1H, м), 1.45 (9H, с), 1.34 (12H, с).

Сравнительный пример 2

трет-Бутил N-[3,3-дифтор-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропил]карбамат

Схема 38



Стадия 1: 1-бром-4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол

1-бром-4-[(E)-2-нитроэтинил]бензол (1 г) растворяли в ацетонитриле (4.4 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C, затем в полученный раствор добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (1.03 мл), трифенилфосфин (1.38 г) и 1,3-диметил-

3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (1.06 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до -20°C , затем в полученную смесь добавляли хлортриметилсилан (0.11 мл) и метанол (0.89 мл), и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут и затем нагревали до комнатной температуры. Воду (4 мл) и пиридин (0.42 мл) добавляли в реакционную смесь, полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1.5 часов и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (785 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7.54 (2H, д, $J = 9.0$ Гц), 7.18 (2H, д, $J = 8.2$ Гц), 6.01 (1H, тд, $J = 55.3, 2.7$ Гц), 4.94 (1H, дд, $J = 13.7, 5.5$ Гц), 4.83 (1H, ддд, $J = 71.4, 13.7, 7.3$ Гц), 4.06-3.93 (1H, м).

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-(4-бромфенил)-3,3-дифторпропил]карбамат

1-бром-4-(1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ил)бензол (785 мг) суспендировали в смеси этанола (7 мл) и воды (2 мл), затем в полученную суспензию добавляли порошок железа (470 мг) и хлорид аммония (450 мг), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, маточный раствор сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт растворяли в дихлорметане (14 мл), затем в раствор добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (612 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (0.39 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. В реакционный раствор добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (667 мг).

MS: m/z 294.1 (M-tBu+H) $^+$.

Стадия 3: трет-Бутил N-[3,3-дифтор-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропил]карбамат

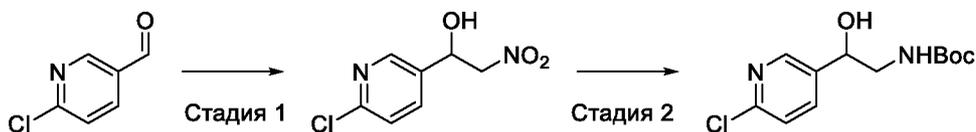
трет-Бутил N-[2-(4-бромфенил)-3,3-дифторпропил]карбамат (667 мг) растворяли в 1,4-диоксане (19 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)дифторборон (629 мг), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (139 мг) и ацетат калия (561 мг), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при

пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде неочищенного продукта.

Сравнительный пример 3

трет-Бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

Схема 39



Стадия 1: 1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-нитроэтанол

Нитрометан (3 мл) и триэтиламин (3 мл) добавляли к 6-хлорпиридин-3-карбальдегиду (1 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

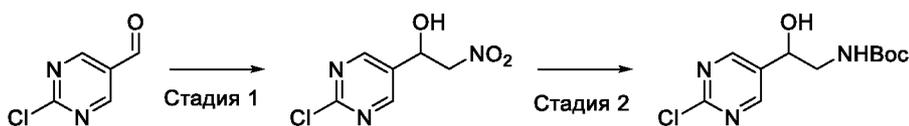
Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в ТГФ (10 мл), затем в раствор добавляли порошок цинка (2.31 г) и уксусную кислоту (3 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт растворяли в дихлорметане (14 мл), затем в раствор добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1.54 г) и N,N-диизопропилэтиламин (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (651 мг).

MS: m/z 273.2 (M+H)⁺.

Сравнительный пример 4

трет-Бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

Схема 40



Стадия 1: 1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-нитроэтанол

Нитрометан (1 мл) и триэтиламин (2 мл) добавляли к 2-хлорпиримидин-5-карбальдегиду (428 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в ТГФ (5 мл), затем в раствор добавляли порошок цинка (981 мг) и уксусную кислоту (0.86 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в раствор добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1.31 г) и N,N-диизопропилэтиламин (1.6 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли в реакционную смесь воду, смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (208 мг).

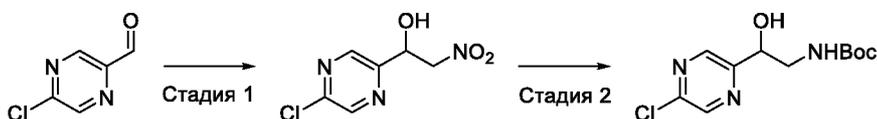
MS: m/z 274.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.64 (2H, c), 4.96-4.94 (2H, m), 3.55-3.51 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 1.45 (9H, c).

Сравнительный пример 5

трет-Бутил N-[2-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

Схема 41



Стадия 1: 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-нитроэтанол

Нитрометан (1 мл) и триэтиламин (1 мл) добавляли к 5-хлорпиразине-2-карбальдегиду (826 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в ТГФ (5 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C, затем в полученный раствор добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1.06 г), порошок цинка (792 мг) и уксусную кислоту (0.7 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, добавляли воду в фильтрат, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом

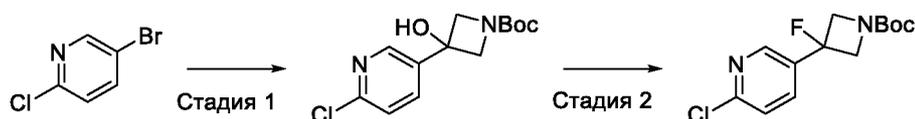
колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (57.5 мг).

MS: m/z 218.1 (M-tBu+H)⁺.

Сравнительный пример 6

трет-Бутил 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат

Схема 42



Стадия 1: трет-Бутил 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

5-бром-2-хлорпиридин (385 мг) растворяли в ТГФ (10 мл), полученный раствор охлаждали до -78°C , и в полученный раствор добавляли по каплям н-бутиллитий (1.2 мл). После перемешивания при той же температуре 1 час, затем в полученный раствор добавляли раствор (2 мл) 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-азетидинона (342 мг) в ТГФ, и температуру раствора повышали до комнатной температуры в течение 4 часов. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли в реакционную смесь, полученную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (209 мг).

MS: m/z 285.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат

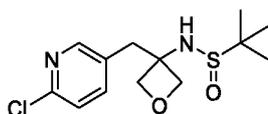
трет-Бутил 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (100 мг) растворяли в дихлорметане (1.8 мл), раствор охлаждали до -78°C , затем в добавляли полученный раствор бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0.078 мл), и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем в полученный раствор добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (40 мг).

MS: m/z 287.0 (M+H)⁺.

Сравнительный пример 7

N-[3-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]оксетан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

Схема 43



2-хлор-5-иодпиридин (479 мг) растворяли в ТГФ (10 мл), и в полученный раствор добавляли по каплям изопропилмагний бромид (1 М раствор в ТГФ, 2.0 мл) при 0°C. После перемешивания раствора при той же температуре 1 час, затем добавляли в полученный раствор иодид меди(I) (38.1 мг), и смесь охлаждали до -30°C. Раствор (2 мл) 1-трет-бутилсульфинил-5-окса-1-азаспиро[2.3]гексана (189 мг) в ТГФ добавляли по каплям в реакционную смесь, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли в реакционную смесь, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (108 мг).

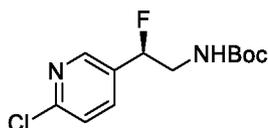
MS: m/z 303.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8.33 (1H, с), 7.71 (1H, д, J = 7.3 Гц), 7.30 (1H, д, J = 8.2 Гц), 4.83 (1H, д, J = 6.4 Гц), 4.66-4.56 (3H, м), 3.59 (1H, с), 3.41 (2H, кв, J = 14.5 Гц), 1.22 (9H, с).

Сравнительный пример 8

трет-Бутил N-[(2R)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-фторэтил]карбамат

Схема 44



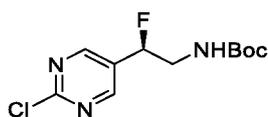
трет-Бутил N-[(2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат (164 мг) полученный хиральным разделением рацемического соединения из Сравнительного примера 3, добавляли в дихлорметан (3 мл), и в полученную смесь добавляли по каплям бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0.13 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при той же температуре 1 час, реакционную смесь напрямую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (37.5 мг).

MS: m/z 275.1 (M+H)⁺.

Сравнительный пример 9

трет-Бутил N-[(2R)-2-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-фторэтил]карбамат

Схема 45



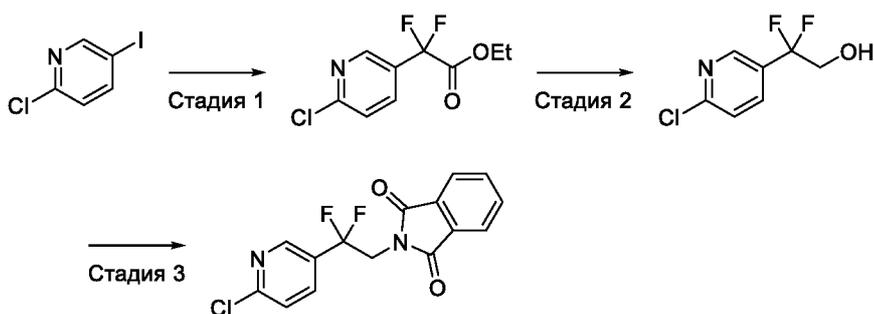
трет-Бутил N-[(2S)-2-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат (547 мг), полученный хиральным разделением рацемического соединения из Примера 4, растворяли в дихлорметане (10 мл), и в этот раствор добавляли по каплям бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0.44 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при той же температуре 1 час, реакционную смесь напрямую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (83.3 мг).

MS: m/z 276.2 (M+H)⁺.

Сравнительный пример 10

2-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторэтил]изоиндол-1,3-дион

Схема 46



Стадия 1: Этил 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторацетат

2-хлор-5-иодпиридин (2 г) растворяли в ДМСО (33 мл), затем в полученный раствор добавляли этил бромдифторацетат (1.87 г) и порошок меди (1.33 г), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли в раствор водный раствор динатрий гидрофосфата, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (958 мг).

MS: m/z 236.1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторэтанол

Этил 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторацетат (958 мг) растворяли в метаноле (20 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C и в этот раствор добавляли боргидрид натрия (308 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Воду добавляли в реакционную смесь, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой

сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (493 мг).

MS: m/z 194.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторэтил]изоиндол-1,3-дион

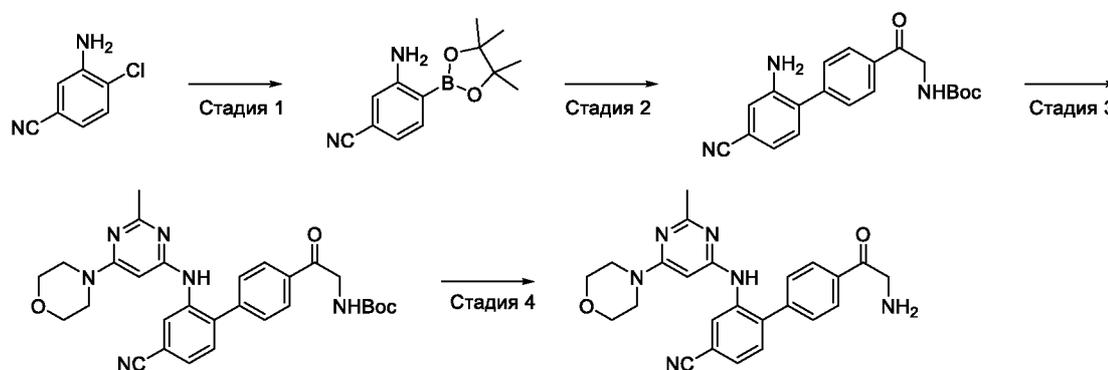
2-(6-Хлорпиридин-3-ил)-2,2-дифторэтанол (493 мг), фталимид (487 мг) и трифенилфосфин (1 г) суспендировали в ТГФ (5 мл), затем в полученную суспензию добавляли по каплям диизопропил азодикарбоксилат (0.74 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли в реакционную смесь воду, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (395 мг).

MS: m/z 323.1 (M+H)⁺.

Пример 1

4-[4-(2-Аминоацетил)фенил]-3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]бензонитрил (Соединение 4)

Схема 47



Стадия 1: 3-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-Амино-4-хлорбензонитрил (700 мг, 4.59 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (23 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (1.28 г, 5.05 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (126 мг, 0.14 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (101 мг, 0.28 ммоль) и ацетат калия (1.35 г, 13.8 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, маточный раствор экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт

очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (541 мг, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.65 (1H, д, $J = 7.3$ Гц), 6.89 (1H, д, $J = 7.8$ Гц), 6.81 (1H, с), 4.93 (2H, ушир.с), 1.35 (12H, с).

Стадия 2: трет-Бутил (2-(2'-амино-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксоэтил)карбамат

В раствор 3-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (245 мг, 1.00 ммоль) в смеси толуол/вода (= 4/1, 5 мл) добавляли трет-бутил N-[2-(4-бромфенил)-2-оксо-этил]карбамат (315 мг, 1.00 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (57.9 мг, 0.050 ммоль) и карбонат калия (416 мг, 3.00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. В маточный раствор добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (280 мг, 80%).

MS: m/z 296.1 (M-tBu+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксоэтил)карбамат

трет-Бутил (2-(2'-амино-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксоэтил)карбамат (50.8 мг, 0.145 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл), затем в полученный раствор добавляли 4-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)морфолин (30.9 мг, 0.145 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (6.6 мг, 0.072 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (8.4 мг, 0.015 ммоль) и трет-бутоксид натрия (27.8 мг, 0.289 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 150°C при нагревании в микроволновой печи в течение 1.5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: 4-[4-(2-аминоацетил)фенил]-3-[(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)амино]бензонитрил

Дихлорметан (2 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30

минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (2.09 мг).

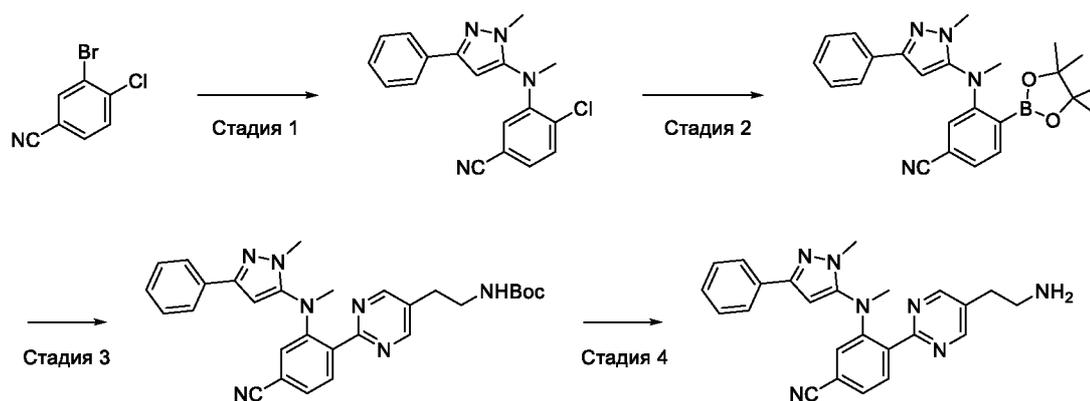
Точная масса: 428.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 429.4.

Пример 2

4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]бензонитрил (Соединение 6)

Схема 48



Стадия 1: 4-хлор-3-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]бензонитрил

1,4-Диоксан (6.7 мл) добавляли к 3-бром-4-хлорбензонитрилу (578 мг, 2.67 ммоль) и N,2-диметил-5-фенилпиразол-3-амину (500 мг, 2.67 ммоль), в смесь добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (122 мг, 0.134 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (232 мг, 0.401 ммоль) и карбонат цезия (2.18 г, 6.68 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (512 мг, 59%).

MS: m/z 323.1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 3-[Метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Хлор-3-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]бензонитрил (256 мг, 0.792 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2.6 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (302 мг, 1.19 ммоль), бис(трициклогексилфосфин)палладия дихлорид (58.5 мг, 0.0792 ммоль) и ацетат калия (233 мг, 2.38 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном

давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 415.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино] фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в 1,4-диоксане (2.6 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (50.0 мг, 0.194 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (22.4 мг, 0.0194 ммоль), карбонат калия (80.4 мг, 0.582 ммоль) и воду (0.1 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат и воду, и смесь экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 510.0 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[метил-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)амино]бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (48.3 мг).

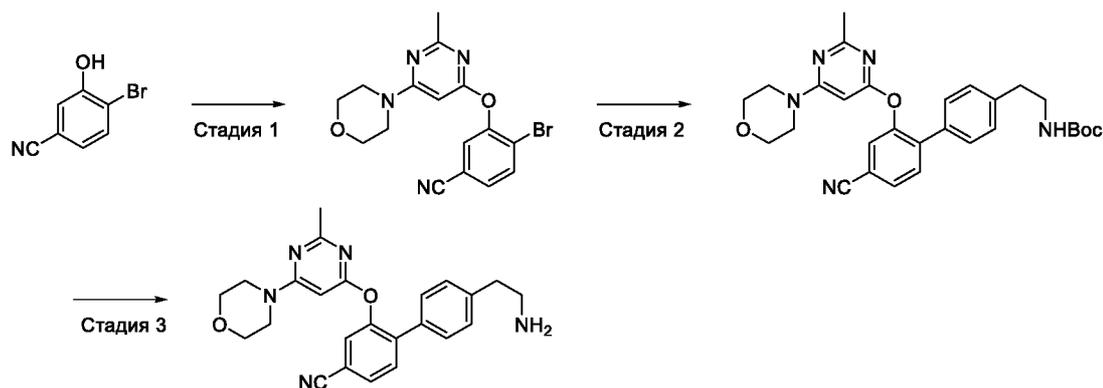
Точная масса: 409.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 410.4.

Пример 3

4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 7)

Схема 49



Стадия 1: 4-бром-3-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)бензонитрил

4-Бром-3-гидроксibenзонитрил (1.19 г, 6.0 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), затем в полученный раствор добавляли 4-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)морфолин (1.28 г, 6.0 ммоль) и карбонат калия (2.49 г, 18 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 23 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.23 г, 54%).

Стадия 2: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

4-Бром-3-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)бензонитрил (110 мг, 0.29 ммоль) растворяли в смеси толуол/вода (= 4/1) (2.5 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенетилкарбамат (132 мг, 0.38 ммоль), тетракистрифенилфосфин палладий (16.9 мг, 0.015 ммоль) и карбонат калия (121 мг, 0.88 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли в раствор воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (140 мг, 93%).

MS: m/z 516.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (140 мг, 0.27 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), затем в полученный раствор, 4М (= моль/л) раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в смеси этилацетата (50 мл) и 2М соляной кислоты (20 мл), и целевое соединение экстрагировали обратно в водный слой. Затем добавляли метанол/дихлорметан (= 1/4) (50 мл) и 2М водный раствор гидроксида натрия (22 мл) в смесь, и целевое соединение экстрагировали в органическую фазу. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали

при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (84.1 мг).

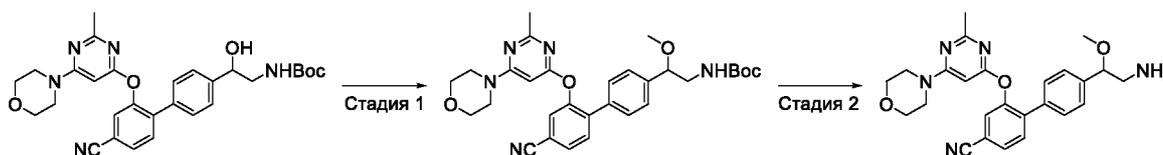
Точная масса: 415.2.

Наблюдаемая масса $(M+H)^+$: 416.2.

Пример 4

4-[4-(2-Амино-1-метоксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 11)

Схема 50



Стадия 1: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метоксиэтил)карбамат

трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-гидроксиэтил)карбамат (29 мг, 0.055 ммоль), синтезированный как описано в Примере 3, растворяли в ДМФА (1 мл), затем в полученный раствор добавляли гидрид натрия (2.7 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Иодметан (4.2 мкл, 0.066 ммоль) добавляли в реакционную смесь и перемешивали при комнатной температуре 1 час. Добавляли воду, реакционную смесь перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: 4-[4-(2-амино-1-метоксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в дихлорметане (2 мл), затем добавляли в полученный раствор, ТФУК (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (8.7 мг).

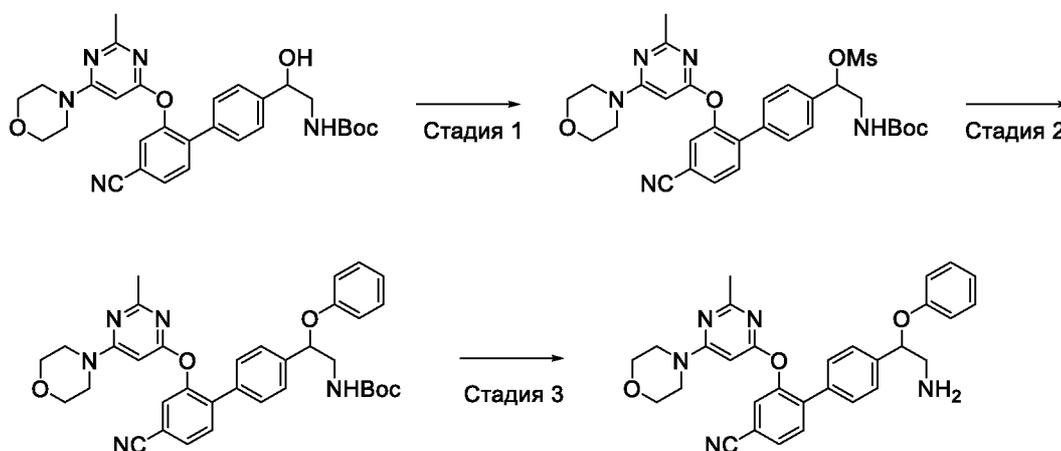
Точная масса: 445.2.

Наблюдаемая масса $(M+H)^+$: 446.2.

Пример 5

4-[4-(2-амино-1-феноксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 13)

Схема 51



Стадия 1: 2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-1-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этилметансульфонат

трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-гидроксиэтил)карбамат (60.9 г, 0.115 ммоль), синтезированный как описано в Примере 3, растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли триэтиламин (48 мкл, 0.34 ммоль) и метансульфонилхлорид (11 мкл, 0.14 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 610.3 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-феноксиэтил)карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в ДМФА (2 мл), затем в раствор добавляли фенол (10.8 мг, 0.115 ммоль) и карбонат калия (47.5 мг, 0.34 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Добавляли в реакционную смесь воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 608.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[4-(2-амино-1-феноксиэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в дихлорметане (2 мл), затем добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (5.5 мг).

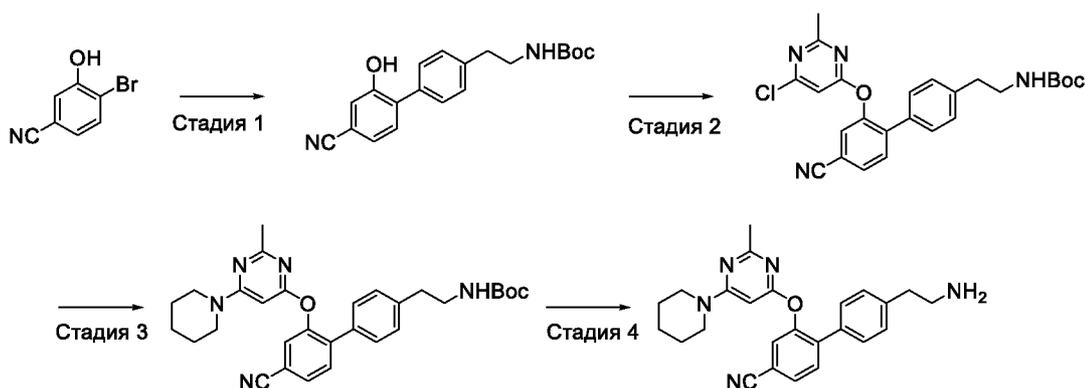
Точная масса: 507.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 508.2.

Пример 6

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 17)

Схема 52



Стадия 1: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

В раствор (50 мл) 4-бром-3-гидроксибензонитрила (8.6 г, 43.4 ммоль) в смеси толуол/вода (=9/1) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенетилкарбамат (22.7 г, 65.1 ммоль), тетракистрифенилфосфин палладий (5.0 г, 4.34 ммоль) и карбонат калия (11.9 г, 86.1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, маточный раствор экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (5.0 г, 35%).

Стадия 2: трет-Бутил (2-(2'-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

В раствор трет-бутил (2-(4'-циано-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамата (2.8 г, 8.3 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 4,6-дихлор-2-метилпиримидин (1.35 г, 8.28

ммоль) и карбонат цезия (5.38 г, 16.6 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли в реакционную смесь воду и этилацетат, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.8 г, 46%).

MS: m/z 464.8 (M+N)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

трет-Бутил (2-(2'-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (100 мг, 0.216 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), затем добавляли в раствор пиперидин (0.043 мл, 0.432 ммоль) и карбонат цезия (140 мг, 0.431 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду в реакционную смесь, смесь экстрагировали дихлорметаном, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 514.3 (M+N)⁺.

Стадия 4: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

ТФУК (0.5 мл) добавляли в раствор сырого продукта, полученного на Стадии 3, в дихлорметане (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (57.2 мг).

Точная масса: 413.2.

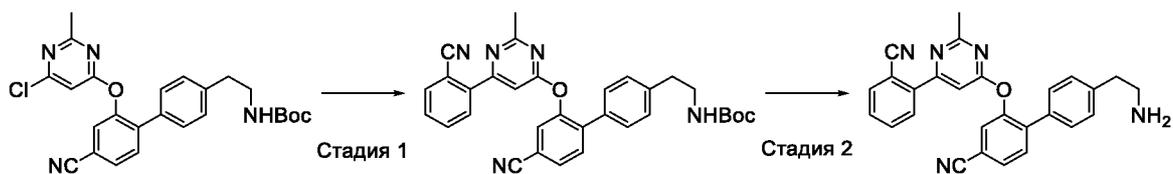
Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 414.0.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7.73 (1H, д, J = 8.4 Гц), 7.68 (1H, с), 7.61 (1H, д, J = 8.0 Гц), 7.35 (2H, д, J = 7.6 Гц), 7.21 (2H, д, J = 7.6 Гц), 6.03 (1H, с), 3.52 (4H, ушир.с), 2.75-2.78 (2H, м), 2.64 (2H, с), 2.15 (3H, с), 1.59 (2H, с), 1.45 (4H, ушир.с).

Пример 7

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил (Соединение 21)

Схема 53



Стадия 1: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

Интермедиат трет-бутил (2-(2'-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси)-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (100 мг, 0.215 ммоль), полученный в Примере 6, растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), затем в полученный раствор добавляли карбонат калия (59 мг, 0.43 ммоль), 2-цианофенилбороновую кислоту (47 мг, 0.32 ммоль) и тетракистрифенилфосфин палладий (20 мг, 0.017 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в дихлорметане (2 мл), затем в раствор добавляли ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (15.4 мг).

Точная масса: 431.2.

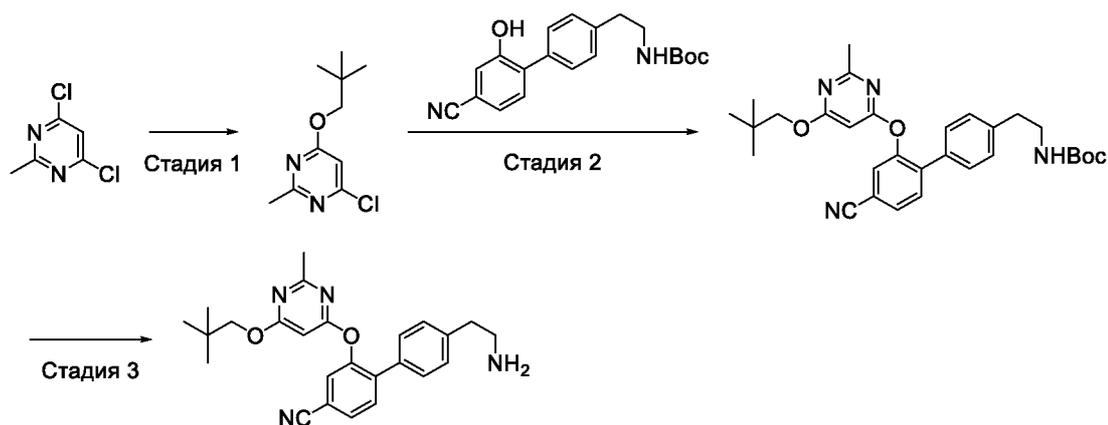
Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 431.9.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8.01-7.99 (2H, м), 7.95-7.93 (1H, м), 7.89-7.82 (2H, м), 7.74-7.70 (2H, м), 7.44-7.39 (3H, м), 7.28-7.23 (2H, м), 3.23 (2H, с), 1.90 (3H, с), 1.23 (2H, с).

Пример 8

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-[6-(2,2-диметилпропокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил (Соединение 47)

Схема 54



Стадия 1: 4-хлор-2-метил-6-(неопентилокси)пиримидин

В перемешиваемую смесь гидроксида натрия (82 мг, 3.4 ммоль), суспендированного в ТГФ (4 мл), добавляли по каплям раствор 2,2-диметилпропан-1-ола (323 мг, 3.68 ммоль) в ТГФ (0.5 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям раствор 4,6-дихлор-2-метилпиримидина (400 мг, 2.45 ммоль) в ТГФ (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли в реакционную смесь, и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (245 мг, 47%).

Стадия 2: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-(неопентилокси)пиримидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат (50 мг, 0.148 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), затем в раствор добавляли 4-хлор-2-метил-6-(неопентилокси)пиримидин (63.5 мг, 0.296 ммоль) и карбонат цезия (96.4 мг, 0.296 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Добавляли воду в реакционную смесь, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 517.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[6-(2,2-диметилпропокси)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Дихлорметан (2 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (21.4 мг).

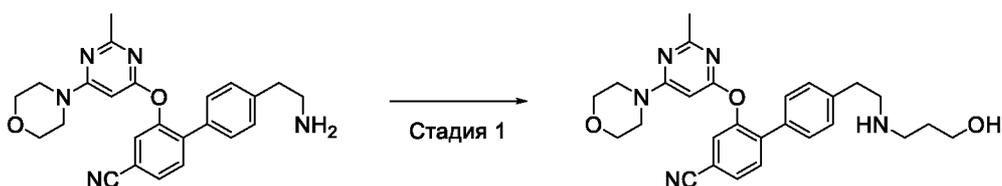
Точная масса: 416.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 417.3.

Пример 9

4-[4-[2-(3-Гидроксипропиламино)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 58)

Схема 55



Стадия 1: 4-[4-[2-(3-гидроксипропиламино)этил]фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (54 мг, 0.13 ммоль), полученный в Примере 3, растворяли в ДМФА (1 мл), затем в раствор добавляли 3-бромпропан-1-ол (0.014 мл, 0.16 ммоль) и триэтиламин (0.055 мл, 0.39 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (11.3 мг).

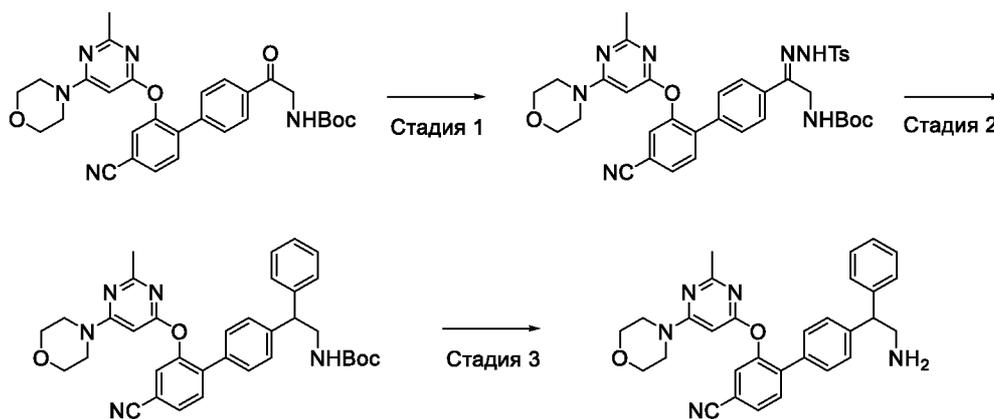
Точная масса: 473.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 474.5.

Пример 10

4-[4-(2-Амино-1-фенилэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 59)

Схема 56



Стадия 1: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопириимидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-тозилгидразо)этил)карбамат

трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопириимидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-оксоэтил)карбамат (855.8 мг, 1.62 ммоль), синтезированный методом, описанным в Примере 3, растворяли в толуоле (8 мл), затем в раствор добавляли п-толуолсульфонил гидразид (301 мг, 1.62 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 698.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-((2-метил-6-морфолинопириимидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-фенилэтил)карбамат

Аликвоту (30 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в раствор добавляли фенилбороновую кислоту (11 мг, 0.086 ммоль) и карбонат калия (24 мг, 0.17 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 15 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 592.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[4-(2-амино-1-фенилэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в дихлорметане (2 мл), затем в раствор добавляли ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном

давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (3.1 мг).

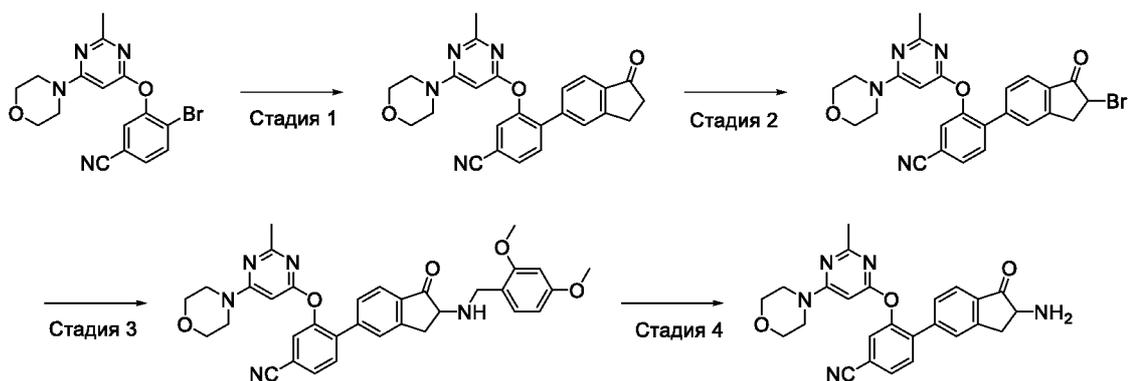
Точная масса: 491.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 492.5.

Пример 11

4-(2-Амино-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 131)

Схема 57



Стадия 1: 3-(2-Метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)окси-4-(1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)бензонитрил

4-Бром-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (300 мг, 0.800 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), затем добавляли в раствор 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидроинден-1-он (289 мг, 1.12 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (46.2 мг, 0.0400 ммоль), карбонат калия (332 мг, 2.40 ммоль) и воду (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (290 мг, 85%).

MS: m/z 427.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-(2-бром-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

3-(2-Метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)окси-4-(1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)бензонитрил (290 мг, 0.680 ммоль) растворяли в смеси (6 мл) хлороформ/этилацетат (=1/1), затем в раствор добавляли бромид меди(II) (304 мг, 1.36 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (26.0 мг, 8%).

MS: m/z 505.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

4-(2-Бром-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (26.0 мг, 0.0514 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), затем в раствор добавляли 2,4-диметоксибензолметанамина (12.9 мг, 0.0772 ммоль) и триэтиламин (0.022 мл, 0.154 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: 4-(2-амино-1-оксо-2,3-дигидроинден-5-ил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

ТФУК (1 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и смесь перемешивали при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (6.00 мг).

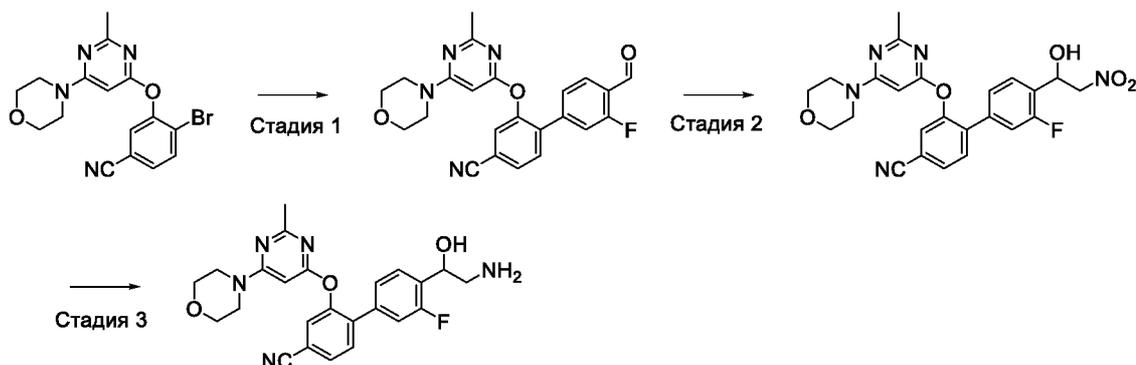
Точная масса: 441.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 442.2.

Пример 12

4-[4-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-3-фторфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 149)

Схема 58



Стадия 1: 4-(3-фтор-4-формилфенил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

4-Бром-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (188 мг, 0.500 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), затем добавляли в раствор 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (250 мг, 1.00 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (36.6 мг, 0.0500 ммоль), карбонат калия (415 мг, 3.00 ммоль) и воду (1 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (174 мг, 83%).

MS: m/z 419.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[3-фтор-4-(1-гидрокси-2-нитроэтил)фенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

4-(3-Фтор-4-формилфенил)-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (174 мг, 0.416 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл), затем добавляли в раствор нитрометан (0.5 мл) и триэтиламин (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 480.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)-3-фторфенил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Порошок цинка (500 мг, 7.64 ммоль) и уксусную кислоту (4 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 2, и смесь перемешивали 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит, упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (15.7 мг).

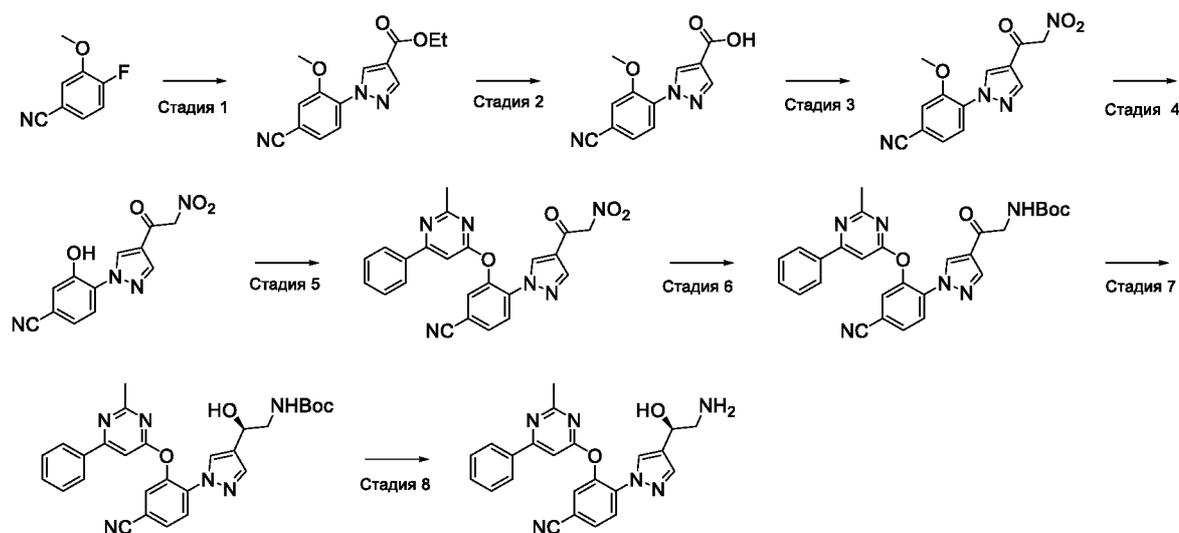
Точная масса: 449.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 450.2.

Пример 13

4-[4-[(1R)-2-Амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 170)

Схема 59



Стадия 1: Этил 1-(4-циано-2-метоксифенил)пиразол-4-карбоксилат

ДМСО (120 мл) добавляли к 4-фтор-3-метоксибензонитрилу (15.1 г, 100 ммоль), этил 1H-пиразол-4-карбоксилату (15.4 г, 110 ммоль) и карбонату калия (27.6 г, 200 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь перемешивали. Выпавший твердый осадок отделяли фильтрованием через стеклянный фильтр и сушили, получая целевое соединение (22.8 г, 84%).

MS: m/z 272.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 1-(4-циано-2-метоксифенил)пиразол-4-карбоновая кислота

Этил 1-(4-циано-2-метоксифенил)пиразол-4-карбоксилат (11.0 г, 40.5 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (40 мл)/метанол (40 мл), затем в раствор добавляли 2М водный раствор гидроксида натрия (40.5 мл, 81.1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли в реакционную смесь 2М раствор соляной кислоты, перемешивали, добавляли в раствор воду, при этом целевое соединение выпадало в осадок. Целевое соединение отделяли фильтрованием на стеклянном фильтре и сушили, получая целевое соединение (7.38 г, 75%).

MS: m/z 244.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-Метокси-4-[4-(2-нитроацетил)пиразол-1-ил]бензонитрил

К 1-(4-циано-2-метоксифенил)пиразол-4-карбоновой кислоте (7.38 г, 30.3 ммоль) добавляли ДМФА (40 мл) и 1,1'-карбонилдиимид (5.90 г, 36.4 ммоль), и смесь перемешивали 2 часа (реакционная смесь А). Нитрометан (2.78 г, 45.5 ммоль) и ДМФА (40 мл) помещали в другой реакционный сосуд, добавляли гидрид натрия (1.59 г, 36.4 ммоль), и смесь перемешивали 2 часа, получая отдельно второй реакционный раствор

(реакционная смесь В). Реакционную смесь В охлаждали до 0°C, добавляли реакционную смесь А по каплям в реакционную смесь В и затем нагревали до 100°C и перемешивали 3 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и целевое соединение выпало в осадок. Осадок отделяли фильтрованием на стеклянном фильтре и сушили, получая целевое соединение (8.70 г, колич.).

MS: m/z 287.0 (M+H)⁺.

Стадия 4: 3-гидрокси-4-[4-(2-нитроацетил)пиразол-1-ил]бензонитрил

3-Метокси-4-[4-(2-нитроацетил)пиразол-1-ил]бензонитрил (4.50 г, 15.7 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл), затем в раствор добавляли хлорид лития (6.67 г, 157 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 273.0 (M+H)⁺.

Стадия 5: 3-(2-Метил-6-фенилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-нитроацетил)пиразол-1-ил]бензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 4, растворяли в ДМФА (40 мл), затем в раствор добавляли 4-хлор-2-метил-6-фенилпиримидин (3.54 г, 17.3 ммоль) и карбонат калия (4.35 г, 31.4 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение (2.69 г, 39%).

MS: m/z 441.1 (M+H)⁺.

Стадия 6: трет-Бутил N-[2-[1-[4-циано-2-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]-2-оксоэтил]карбамат

ТГФ (40 мл) и уксусную кислоту (1.83 г, 30.5 ммоль) добавляли to 3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-нитроацетил)пиразол-1-ил]бензонитрил (2.69 г, 6.11 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (4.00 г, 18.3 ммоль) и порошок цинка (2.00 г, 30.5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия,

сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (540 мг, 17%).

MS: m/z 511.2 (M+H)⁺.

Стадия 7: трет-Бутил N-[(2R)-2-[1-[4-циано-2-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]-2-гидроксиэтил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[1-[4-циано-2-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]-2-оксоэтил]карбамат (106 мг, 0.208 ммоль) и (S)-5,5-дифенил-2-метил-3,4-пропано-1,3,2-оксазаборолонин (5.8 мг, 0.021 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Комплекс диметилсульфид/боран (47.3 мг, 0.633 ммоль) добавляли в смесь, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 часов. Метанол и воду добавляли в реакционную смесь, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 513.2 (M+H)⁺.

Стадия 8: 4-[4-[(1R)-2-амино-1-гидроксиэтил]пиразол-1-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 7, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли ТФУК (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (18.6 мг).

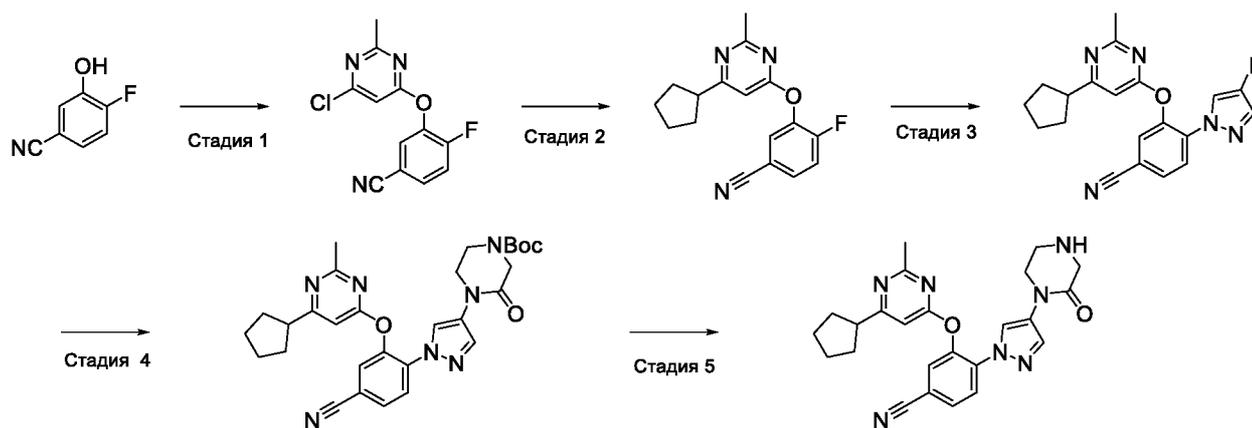
Точная масса: 412.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 413.2.

Пример 14

3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-оксопиперазин-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил (Соединение 208)

Схема 60



Стадия 1: 3-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-фторбензонитрил

4-Фтор-3-гидроксибензонитрил (3.7 г, 27 ммоль) растворяли в ДМФА (90 мл), затем в раствор добавляли 4,6-дихлор-2-метилпиримидин (6.6 г, 40 ммоль) и карбонат калия (7.5 г, 54 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (6.5 г).

MS: m/z 264.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.61 (1H, д.кв, J = 8.7, 2.1 Гц), 7.56 (1H, дд, J = 7.1, 2.2 Гц), 7.32 (1H, дд, J = 9.5, 8.5 Гц), 6.90 (1H, с), 2.51 (3H, с).

Стадия 2: 3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-фторбензонитрил

ТГФ (12.6 мл) добавляли к 3-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-фторбензонитрилу (1.0 г, 3.79 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлориду (557 мг, 0.759 ммоль), затем добавляли по каплям циклопентилцинкбромид (1.22 г, 5.69 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (888 мг).

MS: m/z 298.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-(4-иодпиразол-1-ил)бензонитрил

3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-фторбензонитрил (100 мг, 0.336 ммоль) растворяли в ДМСО (0.5 мл), затем в раствор добавляли 4-иод-1Н-пиразол (65.2 мг, 0.336 ммоль) и карбонат калия (93.0 мг, 0.673 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (78.9 мг).

MS: m/z 472.1 (M+H)⁺.

Стадия 4: 3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-(4-иодпиразол-1-ил)бензонитрил

3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-(4-иодпиразол-1-ил)бензонитрил (34.2 мг, 0.0726 ммоль) добавляли в 1,4-диоксане (0.4 мл), затем добавляли в раствор трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилат (16 мг, 0.080 ммоль), иодид меди(I) (2.8 мг, 0.015 ммоль), транс-1,2-циклогександиамин (1.7 мг, 0.015 ммоль) и фосфат калия (46.2 мг, 0.218 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 3-(6-Циклопентил-2-метилпиримидин-4-ил)окси-4-[4-(2-оксопиперазин-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (1 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (7.3 мг).

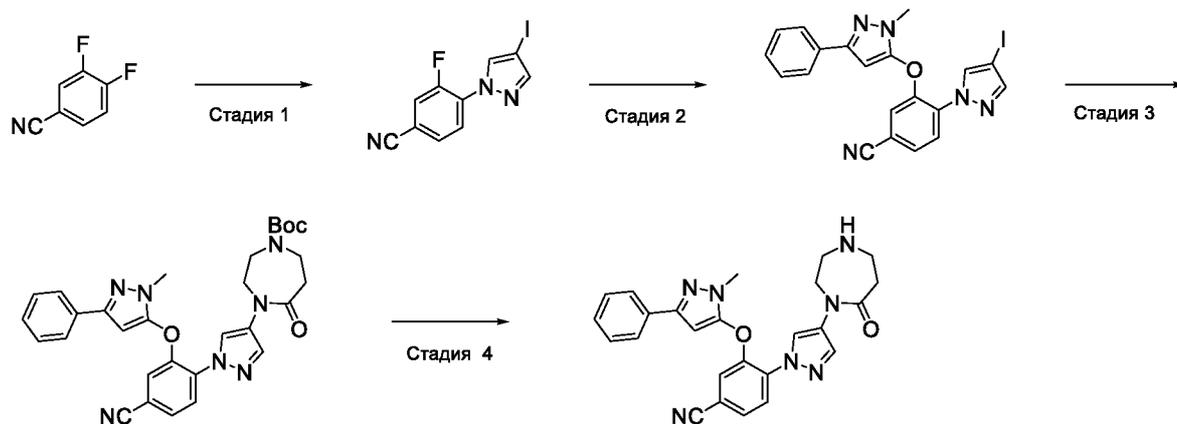
Точная масса: 443.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 444.3.

Пример 15

3-(2-Метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(7-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил (Соединение 219)

Схема 61



Стадия 1: 3-фтор-4-(4-иодпиразол-1-ил)бензонитрил

ДМФА (8.6 мл) добавляли к 3,4-дифторбензонитрилу (430 мг, 3.09 ммоль), 4-иод-1Н-пиразолу (500 мг, 2.58 ммоль) и карбонату цезия (1.68 г, 5.16 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (428 мг, 53%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, д, $J = 2.7$ Гц), 8.15 (1H, т, $J = 8.2$ Гц), 7.79 (1H, с), 7.60-7.55 (2H, м).

Стадия 2: 4-(4-иодпиразол-1-ил)-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

NMP (2.6 мл) добавляли к 3-фтор-4-(4-иодпиразол-1-ил)бензонитрилу (201 мг, 0.642 ммоль), 2-метил-5-фенил-4Н-пиразол-3-ону (123 мг, 0.706 ммоль) и карбонату калия (177 мг, 1.28 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (198 мг, 66%).

MS: m/z 468.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: трет-Бутил 4-[1-[4-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]-5-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат

трет-Бутил 5-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (24 мг, 0.11 ммоль), иодид меди(I) (3.7 мг, 0.020 ммоль), транс-1,2-циклогександиамин (2.2 мг, 0.020 ммоль) и фосфат калия

(62.7 мг, 0.295 ммоль) добавляли в раствор (0.5 мл) 4-(4-иодпиразол-1-ил)-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрила (46 мг, 0.098 ммоль) в 1,4-диоксане, и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: 3-(2-Метил-5-фенилпиразол-3-ил)окси-4-[4-(7-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиразол-1-ил]бензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 3, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли ТФУК (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (15.7 мг).

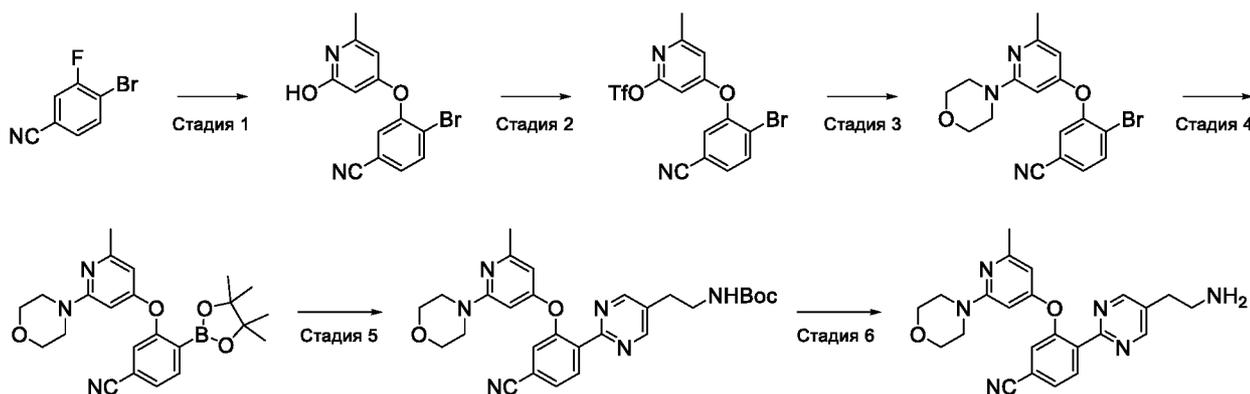
Точная масса: 453.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 454.3.

Пример 16

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиридин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 250)

Схема 62



Стадия 1: 4-бром-3-(2-гидрокси-6-метилпиридин-4-ил)оксибензонитрил

NMP (400 мл) добавляли к 4-бром-3-фторбензонитрилу (40.0 г, 200 ммоль), 6-метилпиридин-2,4-диолу (30.0 г, 240 ммоль) и карбонату натрия (53.0 г, 500 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 5 часов. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат в упаренный сырой

продукт, получая суспензию, затем добавляли в суспензию гексан, и выпавший твердый осадок отделяли фильтрованием через стеклянный фильтр. Твердый продукт сушили в вакууме, получая целевое соединение (20.3 г, 33%).

MS: m/z 305.0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ : 11.47 (1H, с), 8.00 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.92 (1H, д, J = 1.8 Гц), 7.73 (1H, дд, J = 8.2, 2.3 Гц), 5.89 (1H, д, J = 1.8 Гц), 5.15 (1H, д, J = 2.7 Гц), 2.15 (3H, с).

Стадия 2: [4-(2-бром-5-цианофенокси)-6-метилпиридин-2-ил]трифторметансульфонат

Дихлорметан (22 мл) добавляли к 4-бром-3-(2-гидрокси-6-метилпиридин-4-ил)оксибензонитрилу (2.7 г, 8.85 ммоль), смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (3.25 г, 11.5 ммоль). Пиридин (2.1 мл, 26.5 ммоль) добавляли по каплям в реакционную смесь при той же температуре, затем температуру повышали до комнатной температуры, и реакционную смесь перемешивали 2 часа. Добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 436.9 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-бром-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в ДМСО (18 мл), затем в раствор добавляли морфолин (1.16 г, 13.3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4.73 мл, 26.5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Этанол добавляли в полученный сырой продукт и сушили в течение ночи. Выпавшее в осадок целевое соединение отделяли фильтрованием через стеклянный фильтр и сушили, получая целевой продукт (1.87 г, 57%).

MS: m/z 374.0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.77 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.35 (1H, дд, J = 8.2, 1.8 Гц), 7.29 (1H, д, J = 1.8 Гц), 6.02 (1H, д, J = 1.4 Гц), 6.00 (1H, д, J = 1.4 Гц), 3.80 (4H, т, J = 5.0 Гц), 3.48 (4H, т, J = 4.8 Гц), 2.36 (3H, с).

Стадия 4: 3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Бром-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил (790 мг, 2.11 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (11 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (804 мг, 3.17 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (76.4 мг, 0.106 ммоль) и ацетат калия (415 мг, 4.22 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (567 мг).

MS: m/z 422.3 (M+H)⁺.

Стадия 5: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

3-(2-Метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (222 мг, 0.527 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.8 мл), затем в раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (90.5 мг, 0.351 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (12.8 мг, 0.0176 ммоль), карбонат калия (97.1 мг, 0.702 ммоль) и воду (0.4 мл), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (71.9 мг, 40%).

MS: m/z 517.3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.61 (2H, c), 8.05 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.61 (1H, дд, J = 8.2, 1.4 Гц), 7.44 (1H, д, J = 1.4 Гц), 6.01 (1H, д, J = 1.4 Гц), 5.94 (1H, д, J = 1.8 Гц), 4.70 (1H, ушир.с), 3.78 (4H, т, J = 4.8 Гц), 3.41 (4H, т, J = 4.8 Гц), 3.36 (2H, кв, J = 6.6 Гц), 2.82 (2H, т, J = 6.6 Гц), 2.29 (3H, c), 1.43 (9H, c).

Стадия 6: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат (71.9 мг, 0.139 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем добавляли в раствор ТФУК (1 мл), и полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (63.62 мг).

Точная масса: 416.2.

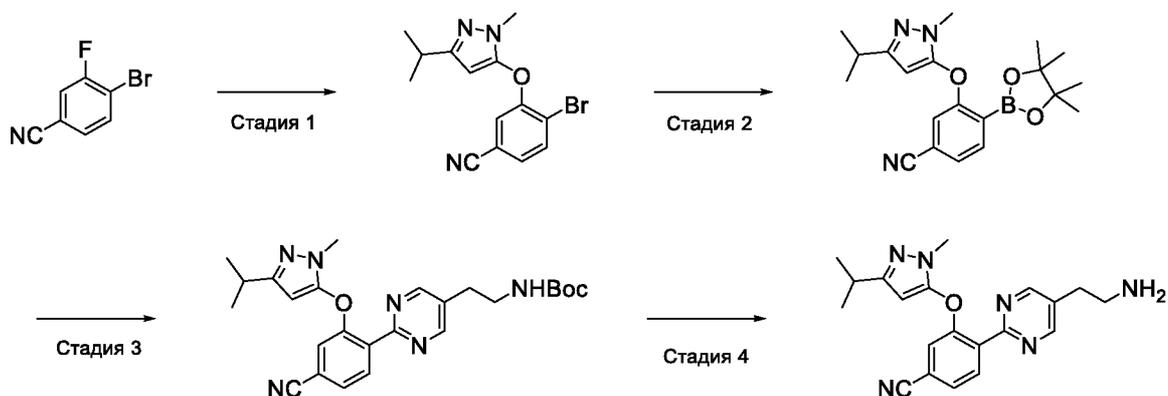
Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 417.4.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8.79 (2H, с), 8.33 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.90 (1H, дд, J = 8.0, 1.6 Гц), 7.79 (1H, д, J = 1.4 Гц), 6.46 (1H, д, J = 1.8 Гц), 6.39 (1H, д, J = 1.8 Гц), 3.79 (4H, т, J = 5.0 Гц), 3.55 (4H, т, J = 5.0 Гц), 3.25 (2H, т, J = 7.8 Гц), 3.04 (2H, т, J = 7.8 Гц), 2.50 (3H, с).

Пример 17

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил (Соединение 261)

Схема 63



Стадия 1: 4-бром-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

4-Бром-3-фторбензонитрил (2.14 г, 10.7 ммоль) и 2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ол (1.50 г, 10.7 ммоль) растворяли в ДМА (21 мл), затем добавляли в раствор карбонат калия (4.44 г, 32.1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.06 г, 31%).

MS: m/z 322.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7.77 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.34-7.32 (2H, м), 5.52 (1H, с), 3.70 (3H, с), 2.94-2.87 (1H, м), 1.25 (6H, д, J = 6.9 Гц).

Стадия 2: 3-(2-Метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Бром-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил (646 мг, 2.02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)дифторборон (615 мг, 2.42 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (70.8 мг, 0.101 ммоль) и ацетат калия (396 мг, 4.03 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 368.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил] пиримидин-5-ил]этил]карбамат

В раствор (13.5 мл) полученного на Стадии 2 сырого продукта в 1,4-диоксане добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (520 мг, 2.02 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (117 мг, 0.101 ммоль), карбонат калия (697 мг, 5.04 ммоль) и воду (3.4 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (946 мг, содержит примеси).

MS: m/z 463.2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил] пиримидин-5-ил]этил]карбамат (946 мг, 1.23 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5.1 мл), затем в полученный раствор добавляли по каплям 4M раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (5.1 мл) при 0°C, температуру реакционной смеси повышали до комнатной и перемешивали 5 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, добавляли в полученный сырой продукт этилацетат, и смесь снова упаривали при пониженном давлении. Смесь сушили в вакууме, получая гидрохлоридную соль целевого соединения (681 мг, 76%).

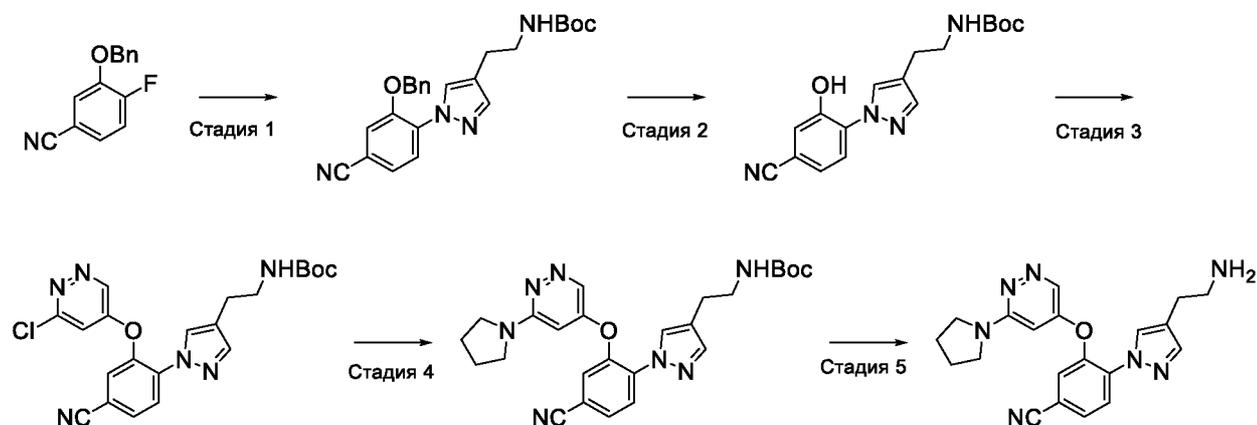
Точная масса: 362.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 363.3.

Пример 18

4-[4-(2-Аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил (Соединение 284)

Схема 64



Стадия 1: трет-Бутил N-[2-[1-(4-циано-2-фенилметоксифенил)пиразол-4-ил]этил]карбамат

ДМА (2 мл) добавляли к 4-фтор-3-фенилметоксибензонитрилу (307 мг, 1.35 ммоль), трет-бутил N-[2-(1H-пиразол-4-ил)этил]карбамату (190 мг, 0.900 ммоль) и карбонату калия (373 мг, 2.70 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (263 мг, 70%).

MS: m/z 419.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[1-(4-циано-2-гидроксифенил)пиразол-4-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[1-(4-циано-2-фенилметоксифенил)пиразол-4-ил]этил]карбамат (263 мг, 0.628 ммоль) растворяли в смеси метанол (5 мл)/этилацетат (5 мл) и добавляли to раствор палладий на активированном угле (100 мг) в атмосфере азота. К реакционному сосуду подсоединяли воздушный шарик, заполненный водородом, и после замены атмосферы в реакционной колбе на водород полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (172 мг, 83%).

MS: m/z 273.0 (M-tBu+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[1-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)окси-4-цианофенил]пиразол-4-ил]этил]карбамат

ДМФА (1.3 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[1-(4-циано-2-гидроксифенил)пиразол-4-ил]этил]карбамату (172 мг, 0.524 ммоль), 3,5-дихлорпиридазину (101 мг, 0.681 ммоль) и карбонату калия (217 мг, 1.57 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (218 мг, 94%).

MS: m/z 385.0 (M-tBu+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[1-[4-циано-2-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[1-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)окси-4-цианофенил]пиразол-4-ил]этил] карбамат (70.0 мг, 0.159 ммоль) растворяли в толуоле (0.8 мл), затем в раствор добавляли пирролидин (33.9 мг, 0.476 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (7.3 мг, 7.9 мкмоль), (±)-BINAP (9.9 мг, 16 мкмоль) и карбонат цезия (220 мг, 2.25 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (51.0 мг, 68%).

Стадия 5: 4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

трет-Бутил N-[2-[1-[4-циано-2-(6-пирролидин-1-илпиридазин-4-ил)оксифенил]пиразол-4-ил]этил]карбамат (51.0 мг, 0.107 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (9.71 мг).

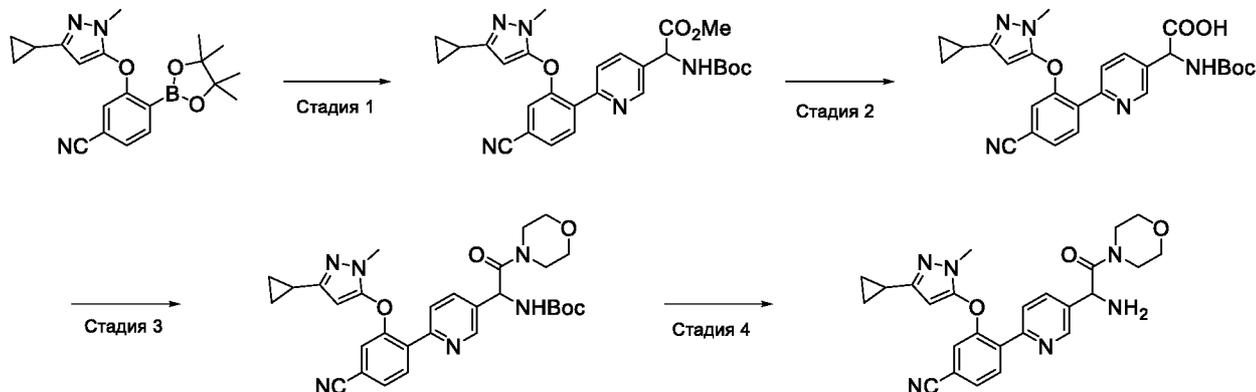
Точная масса: 375.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 376.2.

Пример 19

4-[5-(1-Амино-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил (Соединение 487)

Схема 65



Стадия 1: Метил 2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]ацетат

3-(5-Циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (881 мг, 2.41 ммоль) синтезированный методом, аналогичным описанному в Примере 17, растворяли в 1,4-диоксане (12 мл), затем в раствор добавляли метил 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]ацетат (725 мг, 2.41 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (176.5 мг, 0.241 ммоль), карбонат калия (1.00 г, 7.24 ммоль) и воду (3 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (976 мг, 80%).

MS: m/z 504.4 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]уксусная кислота

Метил 2-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]ацетат (976 мг, 1.94 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем добавляли в раствор 2M водный раствор гидроксид натрия (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли в реакционную смесь 1M раствор соляной кислоты (4 мл), перемешивали, и

смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 490.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[1-[6-[4-циано-2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил]карбамат

Аликвоту (160 мг, 0.320 ммоль) сырого продукта, полученного на Стадии 2, растворяли в ДМФА (1 мл), затем в раствор добавляли морфолин (0.041 мл, 0.48 ммоль), НАТУ (160 мг, 0.420 ммоль) и триэтиламин (0.130 мл, 0.960 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 559.4 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-[5-(1-амино-2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 3, растворяли в дихлорметане (1 мл), затем добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (39.7 мг).

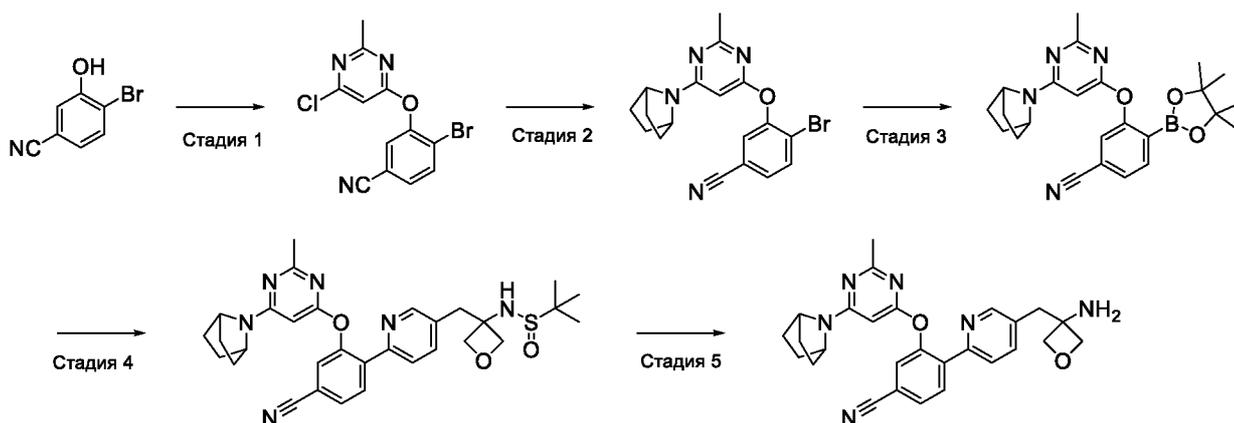
Точная масса: 458.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 459.3.

Пример 20

4-[5-[(3-Аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1] гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил (Соединение 670)

Схема 66



Стадия 1: 4-бром-3-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

4-Бром-3-гидроксибензонитрил (1.78 г, 9.00 ммоль) растворяли в ДМСО (30 мл), затем в раствор добавляли 4,6-дихлор-2-метилпиримидин (1.28 г, 6.0 ммоль) и карбонат калия (2.49 г, 18.0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.16 г, 60%).

MS: m/z 324.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]окси-4-бромбензонитрил

4-Бром-3-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил (325 мг, 1.00 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), затем в раствор добавляли 7-азабицикло[2.2.1]гептан гидрохлорид (200 мг, 1.50 ммоль) и карбонат калия (415 мг, 3.00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали смесью этилацетат/гептан (=1/1). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (235 мг, 61%).

MS: m/z 385.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.73 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.47 (1H, д, J = 2.3 Гц), 7.36 (1H, дд, J = 8.2, 1.8 Гц), 5.89 (1H, с), 4.51 (2H, ушир.с), 2.36 (3H, с), 1.82-1.80 (4H, м), 1.57-1.50 (4H, м).

Стадия 3: 3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-[6-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]окси-4-бромбензонитрил (231 мг, 0.600 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (305 мг, 1.20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (43.9 мг, 0.0600 ммоль) и ацетат калия (177 мг, 1.80 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: N-[3-[[6-[2-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]окси-4-цианофенил]пиридин-3-ил]метил]оксетан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

Аликвоту (64.8 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 3, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в раствор добавляли N-[3-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]оксетан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (30.3 мг, 0.100 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (7.3 мг, 0.010 ммоль), карбонат калия (41.5 мг, 0.300 ммоль) и воду (0.2 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 4-[5-[(3-аминооксетан-3-ил)метил]пиридин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 4, растворяли в метаноле (1 мл), затем в раствор добавляли 4М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (0.15 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Добавляли в реакционную смесь насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (5 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (8.2 мг).

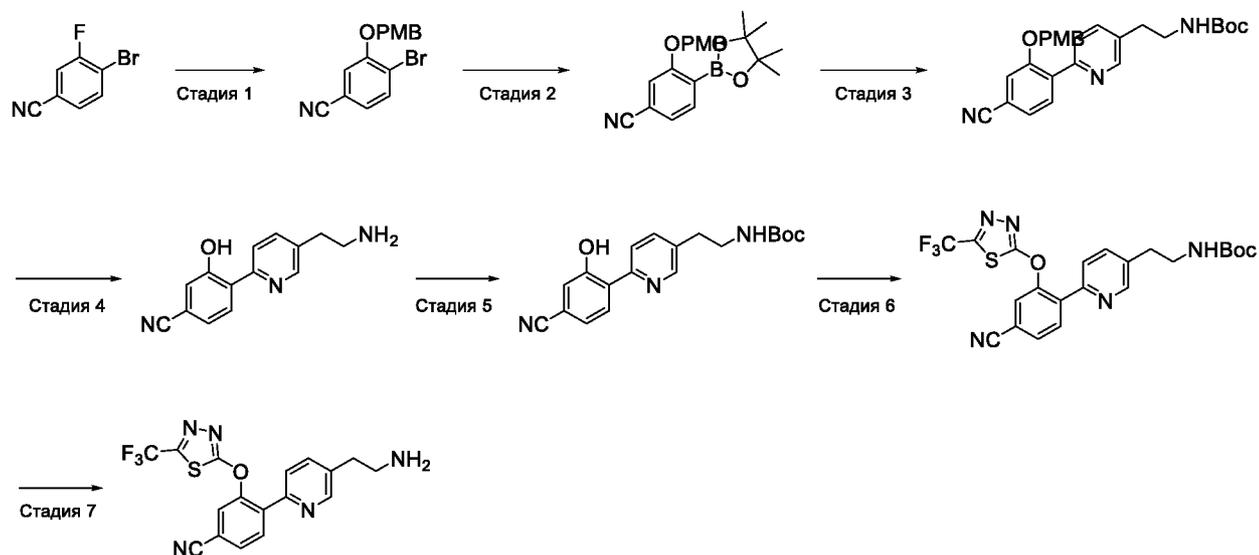
Точная масса: 468.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 469.2.

Пример 21

4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил (Соединение 712)

Схема 67



Стадия 1: 4-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензонитрил

4-Бром-3-фторбензонитрил (6.00 г, 30.0 ммоль) добавляли в раствор 4-метоксибензилового спирта (4.97 г, 36.0 ммоль) и трет-бутоксид калия (4.04 г, 36.0 ммоль) в ДМФА (100 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Добавляли воду в реакционную смесь, перемешивали и отделяли выпавший твердый осадок фильтрованием через стеклянный фильтр, сушили в вакууме, получая целевое соединение (8.04 г, 84%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, д, J = 7.8 Гц), 7.37 (2H, д, J = 8.7 Гц), 7.13 (2H, дд, J = 9.8, 1.1 Гц), 6.93 (2H, д, J = 8.2 Гц), 5.11 (2H, с), 3.83 (3H, с).

Стадия 2: 3-[(4-Метоксифенил)метокси]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензонитрил (1.0 г, 3.14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (16 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (1.20 г, 4.71 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (115 мг, 0.157 ммоль) и ацетат калия (617 мг, 6.29 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 433.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[6-[4-циано-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]карбамат (807 мг, 3.14 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (231 мг, 0.314 ммоль), карбонат калия (2.05 г, 6.29 ммоль) и воду (1 мл) добавляли в раствор сырого продукта, полученного на Стадии 2, в 1,4-диоксане (6 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.17 г, 81%).

MS: m/z 460.2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-гидроксibenзонитрил

трет-Бутил N-[2-[6-[4-циано-2-[(4-метоксифенил)метокси]фенил]пиридин-3-ил]этил]карбамат (1.05 г, 1.60 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем добавляли в раствор ТФУК (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-Бутил N-[2-[6-(4-циано-2-гидроксифенил)пиридин-3-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 4, растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в раствор добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (698 мг, 3.20 ммоль) и триэтиламин (1.00 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (526 мг, 97%).

MS: m/z 340.1 (M+H)⁺.

Стадия 6: трет-Бутил N-[2-[6-[4-циано-2-[[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]фенил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[6-(4-циано-2-гидроксифенил)пиридин-3-ил]этил]карбамат (30 мг, 0.088 ммоль) растворяли в NMP (1 мл), затем добавляли в раствор 2-бром-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол (24.7 мг, 0.106 ммоль) и карбонат калия (36.7 мг, 0.265 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Добавляли воду, и

смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 492.1 (M+H)⁺.

Стадия 7: 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]бензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 6, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (35.9 мг).

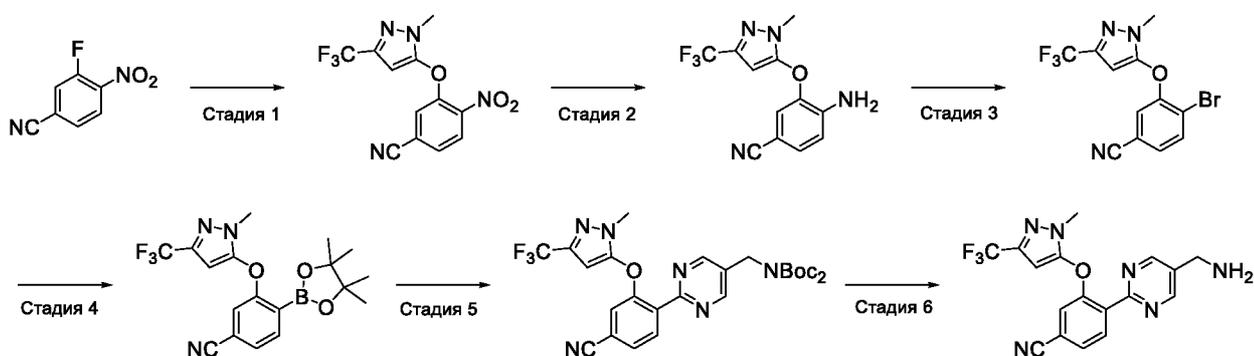
Точная масса: 391.1.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 392.2.

Пример 22

4-[5-(Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил (Соединение 811)

Схема 68



Стадия 1: 3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]окси-4-нитробензонитрил

3-Фтор-4-нитробензонитрил (664 мг, 4.00 ммоль) и 2-метил-5-(трифторметил)-4Н-пиразол-3-он (731 мг, 4.40 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл), затем добавляли в раствор карбонат калия (663 мг, 4.80 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали небольшим количеством этилацетата, получая целевое соединение (417 мг).

MS: m/z 313.1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-амино-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Порошок железа (224 мг, 4.01 ммоль), хлорид аммония (214 мг, 4.01 ммоль), этанол (1.3 мл) и воду (1.3 мл) добавляли к 3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]окси-4-нитробензонитрилу (417 мг, 1.34 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1.5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и экстрагировали путем добавления этилацетата и воды. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 283.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-бром-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в ацетонитриле (6.5 мл), затем добавляли в раствор изоамилнитрит (224 мг, 1.92 ммоль) и бромид меди(II) (341 мг, 1.53 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20%-ную соляную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (389 мг).

MS: m/z 346.0 (M+H)⁺.

Стадия 4: 3-[2-Метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Бром-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил (389 мг, 1.12 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5.6 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)дифторборон (428 мг, 1.68 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (78.8 мг, 0.112 ммоль) и ацетат калия (220 мг, 2.25 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: m/z 394.2 (M+H)⁺.

Стадия 5: трет-Бутил N-[[2-[4-циано-2-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

трет-Бутил N-[(2-хлорпиримидин-5-ил)метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (107 мг, 0.31 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (21 мг, 0.028 ммоль), карбонат калия (120 мг, 0.840 ммоль) и воду (0.3 мл) добавляли к аликвоте (1.2 мл) реакционной смеси, полученной на Стадии 4, и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6: 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 5, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (88.7 мг).

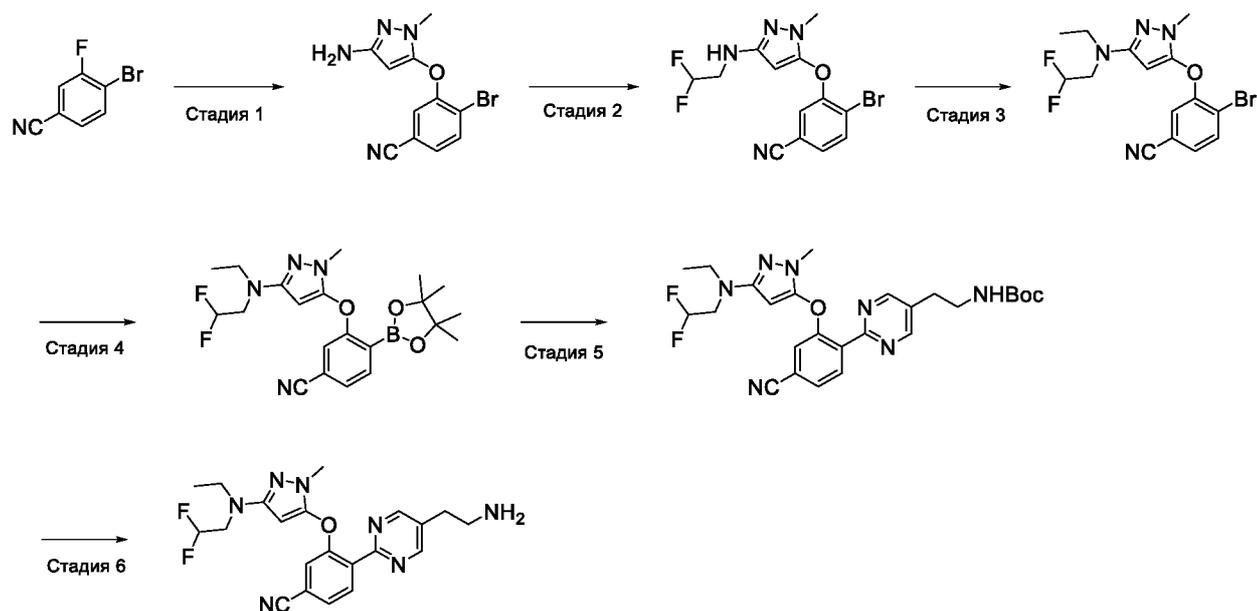
Точная масса: 374.1.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 375.3.

Пример 23

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил (Соединение 875)

Схема 69



Стадия 1: 3-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-бромбензонитрил

4-Бром-3-фторбензонитрил (3.0 г, 15 ммоль) и 5-амино-2-метил-4Н-пиразол-3-он (1.7 г, 15 ммоль) растворяли в ДМА (40 мл), добавляли в раствор карбонат калия (4.14 г, 30.0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (444 мг, 10%).

MS: m/z 292.9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.76 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.36 (1H, д, J = 1.8 Гц), 7.32 (1H, дд, J = 8.0, 1.6 Гц), 5.11 (1H, с), 3.63 (2H, ушир.с), 3.57 (3H, с).

Стадия 2: 4-бром-3-[5-(2,2-дифторэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

3-(5-Амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-бромбензонитрил (1.47 г, 5.00 ммоль) растворяли в ДМА (10 мл), затем в раствор добавляли 1,1-дифтор-2-иодэтан (1.44 г, 7.50 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.74 мл, 10.0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.10 г, 62%).

MS: m/z 359.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-бром-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

4-Бром-3-[5-(2,2-дифторэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил (1.10 г, 3.09 ммоль) растворяли в ДМА (10 мл), затем в раствор добавляли иодэтан (963 мг, 6.17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.08 мл, 6.17 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (766 мг, 64%).

MS: m/z 385.0 (M+H)⁺.

Стадия 4: 3-[5-[2,2-Дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Бром-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил (766 мг, 1.99 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (758 мг, 2.98 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (72.8 мг, 0.0995 ммоль) и ацетат калия (391 мг, 3.98 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 433.2 (M+H)⁺.

Стадия 5: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 4, растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), затем в раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (462 мг, 1.79 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (115 мг, 0.0995 ммоль), карбонат калия (550 мг, 3.98 ммоль) и воду (3 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (648 мг, 62%).

MS: m/z 528.2 (M+H)⁺.

Стадия 6: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат (648 мг, 1.23 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), затем добавляли 4M раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл) по каплям при 0°C, температуру реакционной смеси повышали до комнатной и смесь перемешивали 2 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и твердый остаток сушили в вакууме, получая гидрохлорид целевого соединения (642 мг).

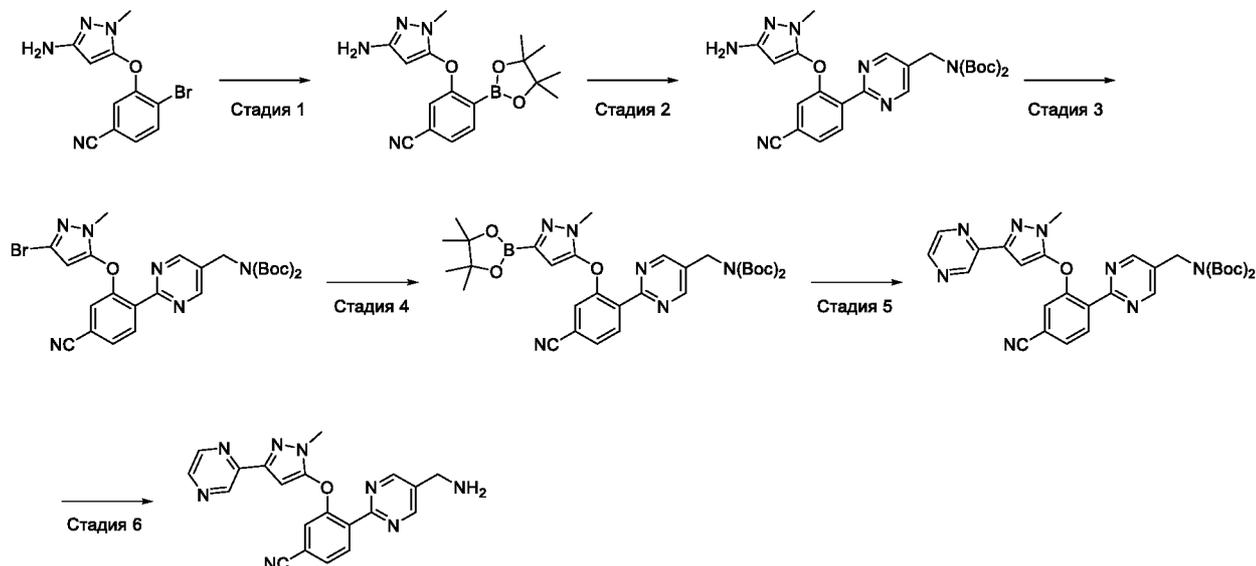
Точная масса: 427.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 428.3.

Пример 24

4-[5-(Аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиразин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил (Соединение 931)

Схема 70



Стадия 1: 3-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

Интермедиат 3-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-бромбензонитрил (879 мг, 3.00 ммоль), полученный в Примере 23, растворяли в 1,4-диоксане (7.5 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (1.52 г, 6.00 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (211 мг, 0.300 ммоль) и ацетат калия (589 мг, 6.00 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный после упаривания сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил N-[[2-[2-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

В раствор сырого продукта, полученного на Стадии 1, в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли трет-бутил N-[(2-хлорпиримидин-5-ил)метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (1.03 г, 3.00 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (220 мг, 0.300 ммоль), карбонат калия (1.24 г, 9.00 ммоль) и воду (3 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном

давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.48 г, содержит примеси).

MS: m/z 522.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[[2-[2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

трет-Бутил N-[[2-[2-(5-амино-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (1.48 г, 2.83 ммоль) растворяли в ацетонитриле (28 мл), добавляли в раствор изоамилнитрит (488 мг, 4.17 ммоль) и бромид меди(I) (476 мг, 3.32 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (289 мг).

MS: m/z 585.2 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[[2-[4-циано-2-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

трет-Бутил N-[[2-[2-(5-бром-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (40 мг, 0.068 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0.2 мл), затем в раствор добавляли бис(пиноколато)диборон (26.0 мг, 0.102 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия дихлорид (5.0 мг, 6.8 мкмоль) и ацетат калия (20.1 мг, 0.205 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-Бутил N-[[2-[4-циано-2-(2-метил-5-пиразин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

Аликвоту (24 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 4, растворяли в 1,4-диоксане (0.19 мл), затем в полученный раствор добавляли 2-хлорпиразин (25.7 мг, 0.076 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (2.8 мг, 3.8 мкмоль), карбонат калия (16 мг, 0.11 ммоль) и воду (0.038 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным

раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6: 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиразин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 5, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (5.25 мг).

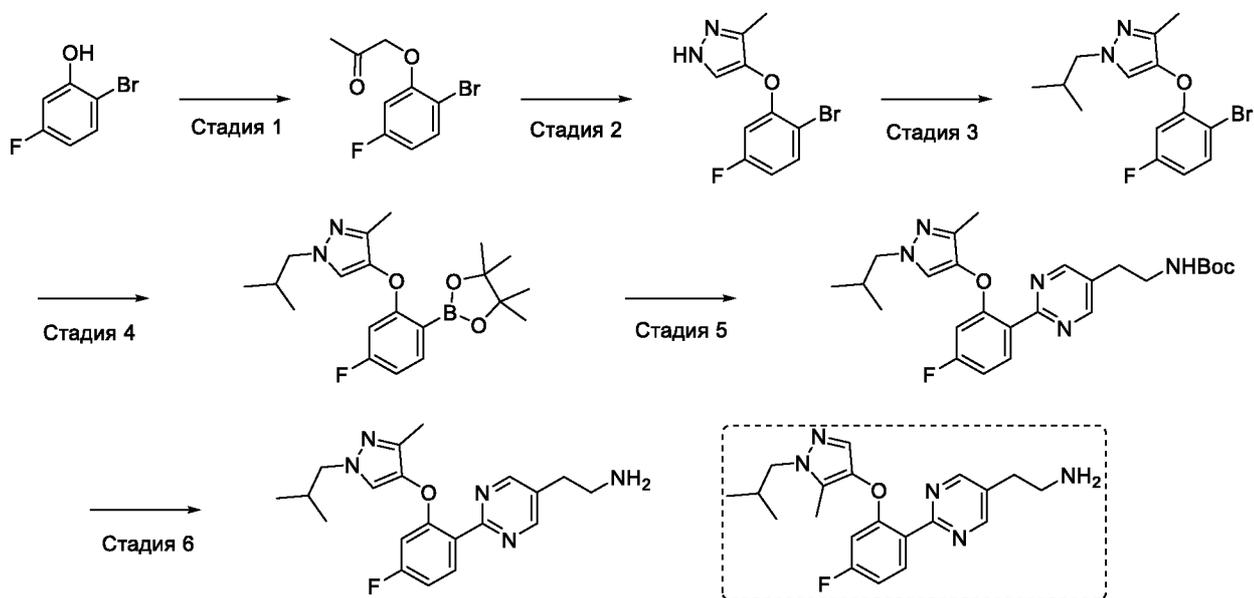
Точная масса: 384.1.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 385.2.

Пример 25

2-[2-[4-Фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин (Соединение 966) (Целевое соединение) и 2-[2-[4-фтор-2-[5-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин (Соединение 967) (Региоизомер)

Схема 71



Стадия 1: 1-(2-бром-5-фторфенокси)пропан-2-он

2-Бром-5-фторфенол (2.29 г, 12.0 ммоль) и 1-бромпропан-2-он (1.97 г, 14.4 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл), добавляли карбонат калия (3.32 г, 24.0 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении при 100°C. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия,

сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (2.51 г, 85%).

Стадия 2: 3-(2-бром-5-фторфенокси)-4-(диметиламино)бут-3-ен-2-он

К 1-(2-бром-5-фторфенокси)пропан-2-ону (2.73 г, 11.0 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (1.58 г, 13.2 ммоль), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, добавляли уксусную кислоту (20 мл) и гидразин моногидрат (826 мг, 16.5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (2.41 г, 81%).

MS: m/z 271.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-(2-бром-5-фторфенокси)-3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол

К 4-(2-бром-5-фторфенокси)-3-метил-1H-пиразолу (270 мг, 1.0 ммоль) добавляли ДМСО (2 мл), 1-бром-2-метилпропан (160 мг, 1.2 ммоль) и карбонат калия (280 мг, 2.0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая смесь (185 мг) целевого соединения и его региоизомера. Региоизомеры разделяли методом ВЭЖХ после следующей стадии.

MS: m/z 327.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7.80 (1H, с), 7.72 (1H, дд, J = 9.2, 2.8 Гц), 6.93-6.88 (1H, м), 6.60 (1H, дд, J = 10.4, 2.8 Гц), 3.81 (1H, д, J = 7.2 Гц), 2.14-2.07 (1H, м), 1.98 (3H, с), 0.85 (6H, д, J = 6.8 Гц).

Стадия 4: 4-[5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенокси]-3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол

Смесь изомеров (185 мг, 0.565 ммоль), полученную на Стадии 3, растворяли в 1,4-диоксане (1.1 мл), затем в раствор добавляли бис(пинаколато)дифторборон (215 мг, 0.848

ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (20.7 мг, 0.0283 ммоль) и ацетат калия (111 мг, 1.13 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-Бутил N-[2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Аликвоту (106 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 4, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (87.6 мг, 0.340 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (16.4 мг, 0.0142 ммоль), карбонат калия (78.3 мг, 0.566 ммоль) и воду (0.3 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6: 2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин (Целевое соединение) и 2-[2-[4-фтор-2-[5-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин (Региоизомер)

Сырой продукт, полученный на Стадии 5, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (11.82 мг) и его региоизомер (10.77 мг).

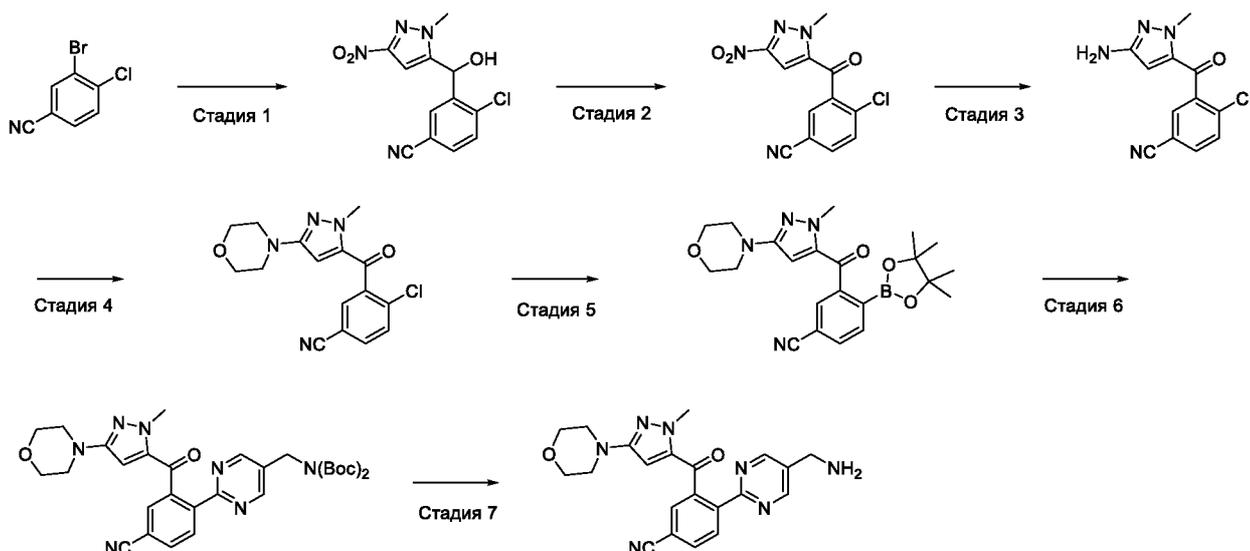
Точная масса: 369.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 370.4 (Соединение 966), 370.3 (Соединение 967).

Пример 26

4-[5-(Аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил (Соединение 1028)

Схема 72



Стадия 1: 4-хлор-3-[гидрокси-(2-метил-5-нитропиразол-3-ил)метил]бензонитрил

3-Бром-4-хлорбензонитрил (5.69 г, 26.3 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл), затем в раствор добавляли по каплям комплекс изопротилмагний хлорида с хлоридом лития (14%-ный раствор в ТГФ, 20 мл, 26.27 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Раствор (5 мл) 2-метил-5-нитропиразол-3-карбальдегида (3.13 г, 20.2 ммоль) в ТГФ добавляли по каплям в реакционную смесь, температуру реакционной смеси повышали до комнатной, и смесь перемешивали 1 час. Добавляли в реакционную смесь 1М раствор соляной кислоты, смесь перемешивали и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (4.85 г, 82%).

MS: m/z 293.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8.06 (1H, c), 7.67 (1H, дд, J = 8.2, 1.8 Гц), 7.56 (1H, д, J = 8.2 Гц), 6.39 (1H, c), 6.23 (1H, c), 4.10 (3H, c), 2.97 (1H, c).

Стадия 2: 4-хлор-3-(2-метил-5-нитропиразол-3-карбонил)бензонитрил

Реагент Десс-Мартина (7.73 г, 18.2 ммоль) добавляли в раствор (83 мл) 4-хлор-3-[гидрокси-(2-метил-5-нитропиразол-3-ил)метил]бензонитрила (4.85 г, 16.6 ммоль) в дихлорметане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли в реакционную смесь, смесь перемешивали и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором

хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 291.0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ : 8.21 (1H, д, J = 2.3 Гц), 8.11 (1H, дд, J = 8.5, 2.1 Гц), 7.88 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.58 (1H, с), 4.27 (3H, с).

Стадия 3: 3-(5-амино-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-хлорбензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, суспендировали в смеси (66 мл) этанол/вода (=1/1), затем в полученную суспензию добавляли порошок железа (2.78 г, 49.7 ммоль) и хлорид аммония (2.66 г, 49.74 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем большую часть этанола упаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали путем добавления этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (3.76 г, 87%).

MS: m/z 261.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.72-7.70 (2H, м), 7.60 (1H, д, J = 9.1 Гц), 5.67 (1H, с), 4.11 (3H, с), 3.73 (2H, ушир.с).

Стадия 4: 4-хлор-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

3-(5-Амино-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-хлорбензонитрил (449 мг, 1.72 ммоль) растворяли в NMP (4.3 мл), затем в раствор добавляли бис(2-бромэтиловый) эфир (439 мг, 1.89 ммоль) и иодид калия (28.6 мг, 0.172 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат и воду, и смесь экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (391 мг, 69%).

MS: m/z 331.1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7.73-7.71 (2H, м), 7.61 (1H, дд, J = 7.5, 1.6 Гц), 5.68 (1H, с), 4.15 (3H, с), 3.80 (4H, т, J = 4.8 Гц), 3.14 (4H, т, J = 4.8 Гц).

Стадия 5: 3-(2-Метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Хлор-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил (391 мг, 1.18 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)дифторид (451 мг, 1.78 ммоль), бис(трициклогексилфосфин)палладия дихлорид (87.3 мг, 0.118 ммоль) и ацетат калия (348 мг, 3.55 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 423.2 (M+H)⁺.

Стадия 6: трет-Бутил N-[[2-[4-циано-2-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

Аликвоту (166 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 5, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[(2-хлорпиримидин-5-ил)метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (50.0 мг, 0.145 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (16.8 мг, 0.0145 ммоль), карбонат калия (60.3 мг, 0.436 ммоль) и воду (0.1 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 604.3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.70 (2H, с), 8.51 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.90 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.79 (1H, с), 5.38 (1H, с), 4.73 (2H, с), 4.14 (3H, с), 3.72 (4H, т, J = 4.8 Гц), 3.00 (4H, т, J = 4.8 Гц), 1.48 (18H, с).

Стадия 7: 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 6, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (34.2 мг).

Точная масса: 403.2.

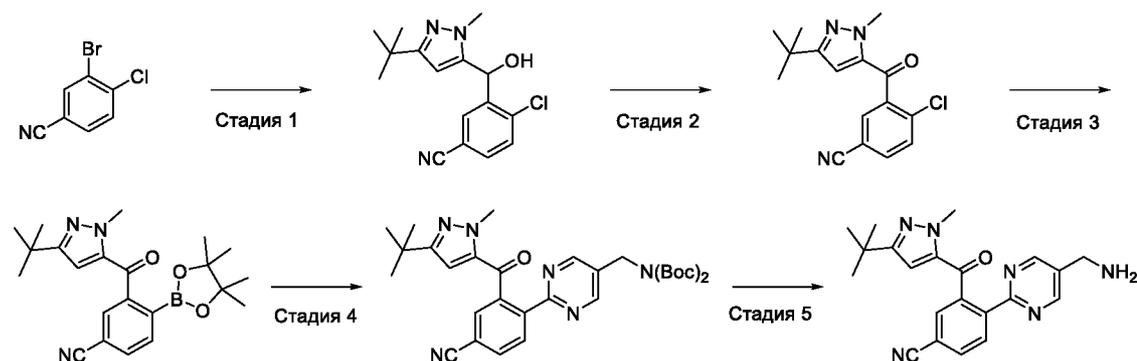
Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 404.3.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8.93 (2H, с), 8.49 (1H, д, $J = 7.8$ Гц), 8.32 (3H, ушир.с), 8.18 (1H, дд, $J = 8.2, 1.8$ Гц), 8.10 (1H, д, $J = 1.8$ Н), 5.72 (1H, с), 4.10 (2H, д, $J = 5.9$ Гц), 4.02 (3H, с), 3.57 (4H, т, $J = 4.8$ Гц), 2.92 (4H, т, $J = 4.6$ Гц).

Пример 27

4-[5-(Аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил) бензонитрил (Соединение 1030)

Схема 73



Стадия 1: 3-[(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]-4-хлорбензонитрил

3-Бром-4-хлорбензонитрил (3.28 г, 15.2 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли по каплям комплекс изопропилмагний хлорида с хлоридом лития (14%-ный раствор в ТГФ, 13 мл, 16.7 ммоль) при 0°C , и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Добавляли в реакционную смесь раствор (5 мл) 5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбальдегида (2.52 г, 15.2 ммоль) в ТГФ по каплям, температуру реакционной смеси повышали до комнатной, и смесь перемешивали 1.5 часа. Добавляли в реакционную смесь 1М раствор соляной кислоты, перемешивали, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли к полученному сырому продукту этанол, смесь перемешивали, отделяли выпавший твердый осадок фильтрованием через стеклянный фильтр и сушили его в вакууме, получая целевое соединение (2.22 г, 48%).

MS: m/z 304.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, д, $J = 1.8$ Гц), 7.60 (1H, дд, $J = 8.2, 1.8$ Гц), 7.49 (1H, д, $J = 8.2$ Гц), 6.15 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 5.62 (1H, с), 3.90 (3H, с), 2.49 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 1.23 (9H, с).

Стадия 2: 3-(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-хлорбензонитрил

Реагент Десс-Мартина (768 мг, 1.81 ммоль) добавляли в раствор (16 мл) 3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]-4-хлорбензонитрила (500 мг, 1.65 ммоль) в дихлорметане, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли в реакционную смесь, перемешивали и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (440 мг, 89%).

MS: m/z 302.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(5-трет-Бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-хлорбензонитрил (440 мг, 1.46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4.9 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (556 мг, 2.19 ммоль), бис(трициклогексилфосфин)палладия дихлорид (53.9 мг, 0.073 ммоль) и ацетат калия (430 мг, 4.38 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 394.3 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[[2-[2-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

Аликвоту (115 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 3, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[(2-хлорпиримидин-5-ил)метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (50.0 мг, 0.145 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (16.8 мг, 0.0145 ммоль), карбонат калия (60.3 мг, 0.436 ммоль) и воду (0.1 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 575.4 (M+H)⁺.

Стадия 5: 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (9.7 мг).

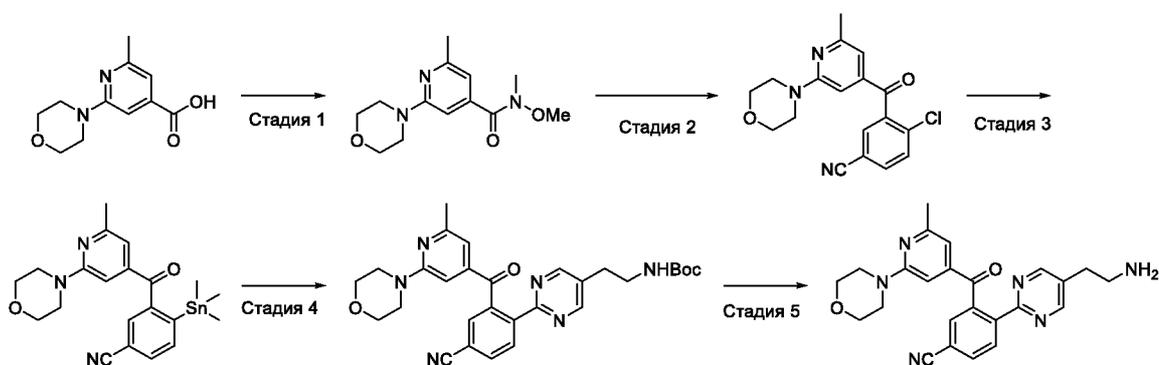
Точная масса: 374.2.

Наблюдаемая масса $(M+H)^+$: 375.4.

Пример 28

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил (Соединение 1042)

Схема 74



Стадия 1: N-Метокси-N,2-диметил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбоксамид

2-Метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбоновую кислоту (235 мг, 1.43 ммоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл), затем в полученный раствор добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (124 мг, 1.27 ммоль), НАТУ (524 мг, 1.38 ммоль) и триэтиламин (0.45 мл, 3.18 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (174 мг, 62%).

MS: m/z 266.1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-хлор-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил

3-Бром-4-хлорбензонитрил (284 г, 1.31 ммоль) растворяли в ТГФ (3.3 мл) и добавляли по каплям комплекс изопропилмагний хлорида с хлоридом лития (14%-ный раствор в ТГФ, 1.0 мл, 1.31 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Раствор (1 мл) N-метокси-N,2-диметил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбоксамид (174 мг, 0.656 ммоль) в ТГФ добавляли по каплям в реакционную смесь, температуру реакционной смеси повышали до комнатной, и смесь

перемешивали 1.5 часа. Насыщенный водный раствор хлорид аммония добавляли в реакционную смесь, перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (67.1 мг, 30%).

MS: m/z 342.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-(2-Метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)-4-триметилстаннилбензонитрил

4-Хлор-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил (67.1 мг, 0.196 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли гексаметилдиолово (96.5 мг, 0.294 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (22.7 мг, 0.0196 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (21.3 мг, 23%).

MS: m/z 472.1 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил) фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

3-(2-Метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)-4-триметилстаннилбензонитрил (21.3 мг, 0.0453 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (30.0 мг, 0.116 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (5.2 мг, 4.53 мкмоль) и иодид меди(I) (1.7 мг, 9.06 мкмоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 529.3 (M+H)⁺.

Стадия 5: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил

Дихлорметан (1.0 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (5.0 мг, 26%).

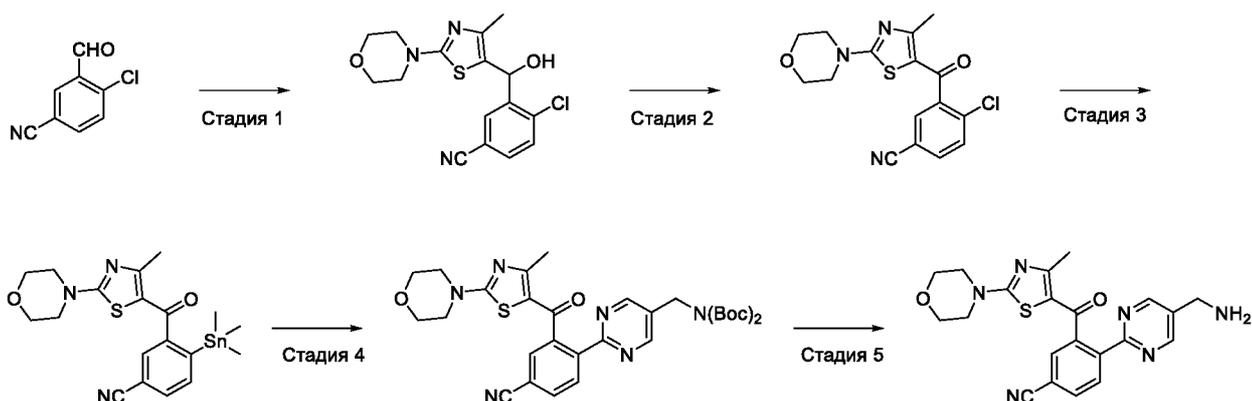
Точная масса: 428.2.

Наблюдаемая масса ((M+H)⁺): 429.3.

Пример 29

4-[5-(Аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил (Соединение 1064)

Схема 75



Стадия 1: 4-хлор-3-[гидрокси-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-ил)метил]бензонитрил

4-(4-Метил-1,3-тиазол-2-ил)морфолин (1.25 г, 6.78 ммоль) растворяли в ТГФ (34 мл), раствор охлаждали до -78°C , затем добавляли по каплям раствор н-бутиллития в гексане (2.76 М, 2.7 мл, 7.46 ммоль), и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли 4-хлор-3-формилбензонитрил (1.24 г, 7.46 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем температуру реакционной смеси повышали до комнатной, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь перемешивали и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.30 г, 55%).

MS: m/z 350.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-хлор-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил

4-Хлор-3-[гидрокси-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-ил)метил]

бензонитрил (500 мг, 1.43 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл), затем в полученный раствор добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (801 мг, 2.86 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор

упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (310 мг, 62%).

MS: m/z 348.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-(4-Метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)-4-триметилстаннилбензонитрил

4-Хлор-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил (170 мг, 0.489 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.2 мл), затем в полученный раствор добавляли гексаметилдиолово (240 мг, 0.733 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (56.5 мг, 0.0489 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и напрямую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (138 мг, 59%).

MS: m/z 478.0 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[[2-[4-циано-2-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат

3-(4-Метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)-4-триметилстаннилбензонитрил (46.0 мг, 0.0966 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[(2-хлорпиримидин-5-ил)метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]карбамат (66.0 мг, 0.193 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (11.2 мг, 9.66 мкмоль) и иодид меди(I) (3.68 мг, 0.0193 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(4-метил-2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-карбонил)бензонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (10.8 мг).

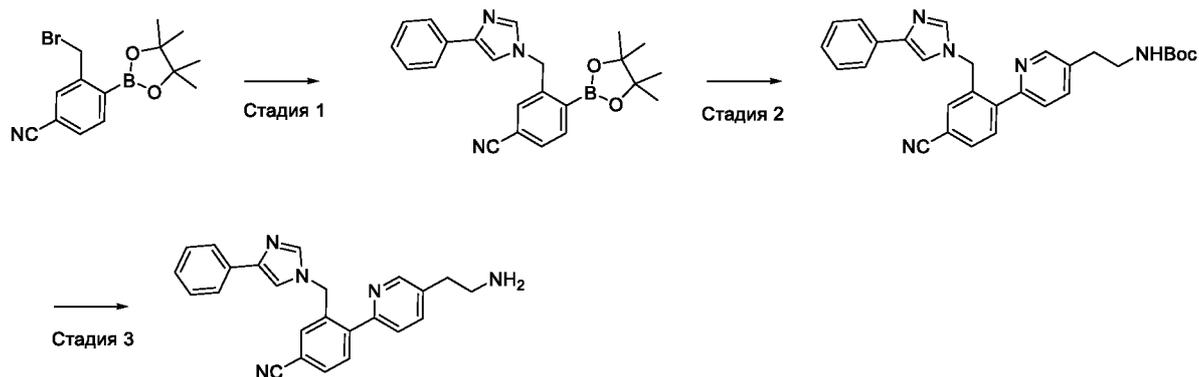
Точная масса: 420.1.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 421.2.

Пример 30

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил
(Соединение 1131)

Схема 76



Стадия 1: 3-[(4-Фенилимидазол-1-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(Бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (6.00 г, 18.6 ммоль) растворяли в ДМФА (80 мл), затем в полученный раствор добавляли 4-фенил-1H-имидазол (2.69 г, 18.6 ммоль) и карбонат калия (5.15 г, 37.3 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 386.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[6-[4-циано-2-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]фенил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (80 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)этил] карбамат (3.87 г, 15.1 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (552 мг, 0.754 ммоль), карбонат калия (4.17 г, 30.2 ммоль) и воду (20 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.41 г, 20%).

MS: m/z 480.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]бензонитрил

1,4-Диоксан (20 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[6-[4-циано-2-[(4-фенилимидазол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-3-ил]этил]карбамату (1.19 г, 2.49 ммоль), затем добавляли по каплям 4М раствор соляной кислоты в диоксане (20 мл) при 0°C, температуру реакционной смеси повышали до комнатной, и смесь перемешивали 3 часа. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (678 мг, 72%).

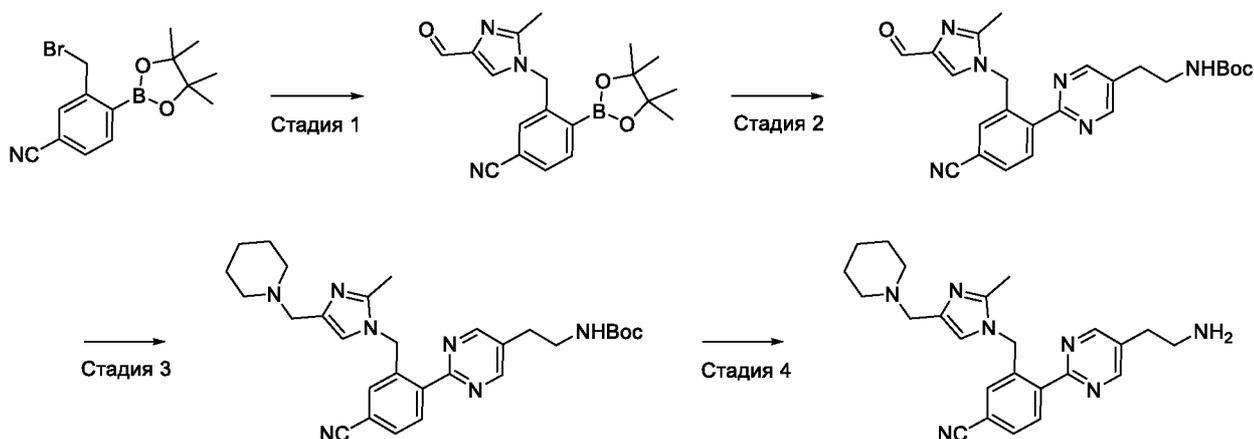
Точная масса: 379.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 380.3.

Пример 31

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(пиперидин-1-илметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил (Соединение 1179)

Схема 77



Стадия 1: 3-[(4-Формил-2-метилимидазол-1-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(Бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (354 мг, 1.10 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), затем в полученный раствор добавляли 2-метил-1H-имидазол-4-карбальдегид (110 мг, 1.00 ммоль) и триэтиламин (0.356 мл, 2.00 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-формил-2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (283 мг, 1.10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (73.4 мг, 0.100 ммоль), карбонат калия (415 мг, 3.00 ммоль) и воду (1 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (446 мг, колич.).

MS: m/z 447.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[[2-метил-4-(пиперидин-1-илметил)имидазол-1-ил]метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-формил-2-метилимидазол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат (31.0 мг, 0.070 ммоль) растворяли в дихлорметане (0.7 мл), затем в полученный раствор добавляли пиперидин (7.2 мг, 0.084 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (37.0 мг, 0.180 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[2-метил-4-(пиперидин-1-илметил)имидазол-1-ил]метил]бензонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (12.2 мг).

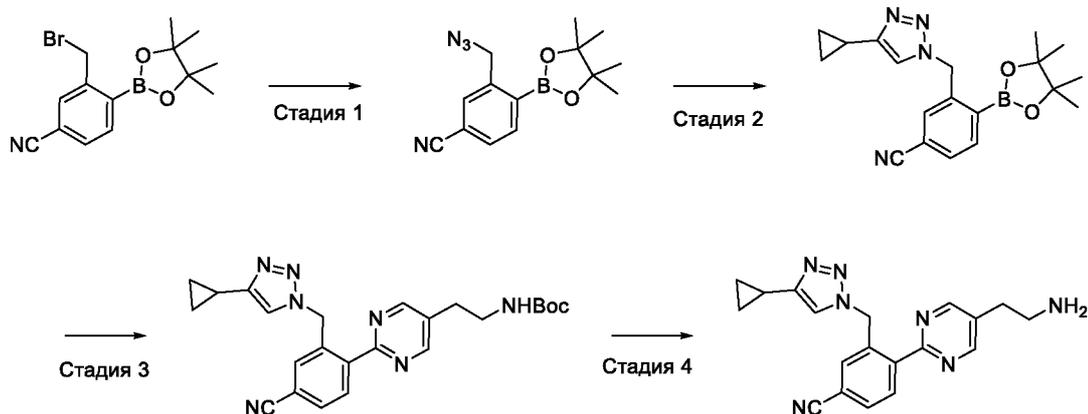
Точная масса: 415.3.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 416.4.

Пример 32

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил]бензонитрил (Соединение 1187)

Схема 78



Стадия 1: 3-(азидометил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(Вромометил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (3.50 г, 10.9 ммоль) растворяли в ДМСО (22 мл), затем в полученный раствор добавляли азид натрия (777 мг, 12.0 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (2.80 г, 91%).

Стадия 2: 3-[(4-Циклопропилтриазол-1-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(Азидометил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (1.10 г, 3.87 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл), затем в полученный раствор добавляли этинилциклопропан (307 мг, 4.65 ммоль), иодид меди(I) (36.9 мг, 0.194 ммоль) и ТВТА (103 мг, 0.194 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (416 мг, 31%).

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

3-[(4-Циклопропилтриазол-1-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (208 мг, 0.594 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл), затем в

полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (168 мг, 0.653 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (34 мг, 0.030 ммоль), карбонат натрия (126 мг, 1.19 ммоль) и воду (1 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (120 мг, 45%).

Стадия 4: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил] бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-циклопропилтриазол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамату (120 мг, 0.269 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Смесь упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (12.8 мг).

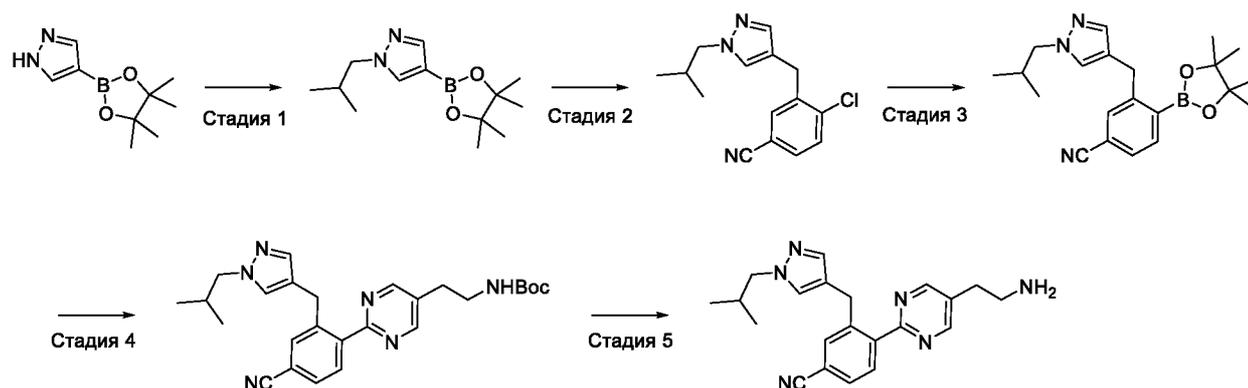
Точная масса: 345.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 346.2.

Пример 33

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил] бензонитрил (Соединение 1195)

Схема 79



Стадия 1: 1-(2-Метилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.94 г, 10.0 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), затем в полученный раствор добавляли 1-бром-2-метилпропан (1.64 г, 12.0 ммоль) и карбонат калия (4.14 г, 30.0 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 251.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-хлор-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]бензонитрил

Аликвоту (500 мг, 2.00 ммоль) сырого продукта, полученного на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), затем в полученный раствор добавляли 3-(бромметил)-4-хлорбензонитрил (461 мг, 2.00 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (162 мг, 0.140 ммоль), карбонат цезия (1.95 г, 6.00 ммоль) и воду (2 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (548 мг, содержит примеси).

MS: m/z 274.1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-[[1-(2-Метилпропил)пиразол-4-ил]метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

4-Хлор-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]бензонитрил (274 мг, 1.00 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3.3 мл), затем в полученный раствор добавляли бис(пинаколато)диборон (381 мг, 1.50 ммоль), бис(трициклогексилфосфин)палладия дихлорид (73.8 мг, 0.100 ммоль) и ацетат калия (294 мг, 3.00 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 366.3 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Аликвоту (37 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 3, растворяли в 1,4-диоксане (0.5 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (25.8 мг, 0.100 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (7.3 мг, 0.01 ммоль), карбонат калия (41.0 мг, 0.300 ммоль) и

воду (0.1 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]метил] бензонитрил

ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (26.0 мг).

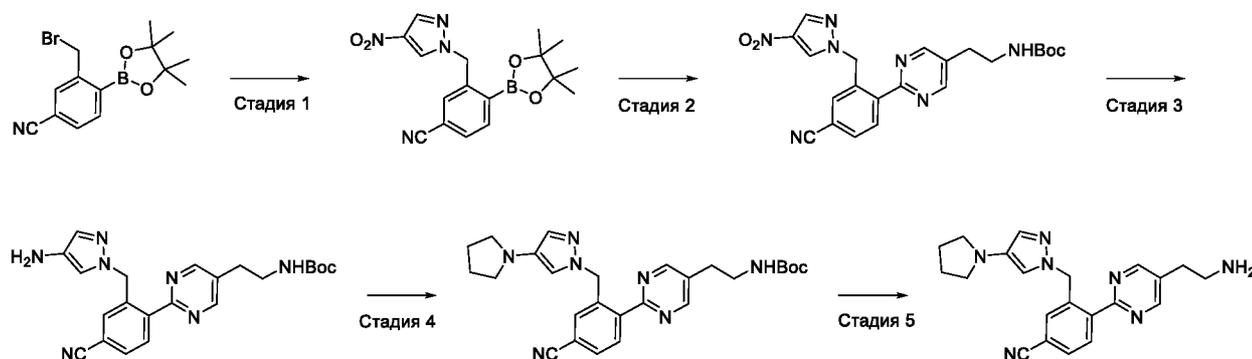
Точная масса: 360.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 361.0.

Пример 34

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-пирролидин-1-илпиразол-1-ил)метил] бензонитрил (Соединение 1198)

Схема 80



Стадия 1: 3-[(4-нитропиразол-1-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

3-(Бромметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (230 мг, 0.700 ммоль) растворяли в ДМФА (0.7 мл), затем в полученный раствор добавляли 4-нитро-1H-пиразол (95 мг, 0.84 ммоль) и карбонат калия (190 мг, 1.40 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду в реакционную смесь и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 355.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-нитропиразол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (3.5 мл), затем в раствор добавляли трет-бутил N-[2-(2-хлорпиримидин-5-ил)этил]карбамат (180 мг, 0.700 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (51.2 мг, 0.0700 ммоль), карбонат калия (290 мг, 2.10 ммоль) и воду (0.7 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (310 мг, 99%).

MS: m/z 450.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[2-[2-[(4-аминопиразол-1-ил)метил]-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-нитропиразол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат (310 мг, 0.690 ммоль) растворяли в метаноле (0.7 мл) и добавляли комплекс палладия на активированном угле с этилендиамином (50 мг). К реакционному сосуду подсоединяли воздушный шарик, заполненный водородом, и после замены атмосферы в реакционной колбе на водород полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь через целит, раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 420.3 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-[(4-пирролидин-1-илпиразол-1-ил)метил]фенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Аликвоту (45.2 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 3, растворяли в ДМА (0.5 мл), затем в полученный раствор добавляли 1,4-дибромбутан (25.6 мг, 0.119 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.054 мл, 0.323 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 474.3 (M+H)⁺.

Стадия 5: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(4-пирролидин-1-илпиразол-1-ил)метил] бензонитрил

ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (7.4 мг).

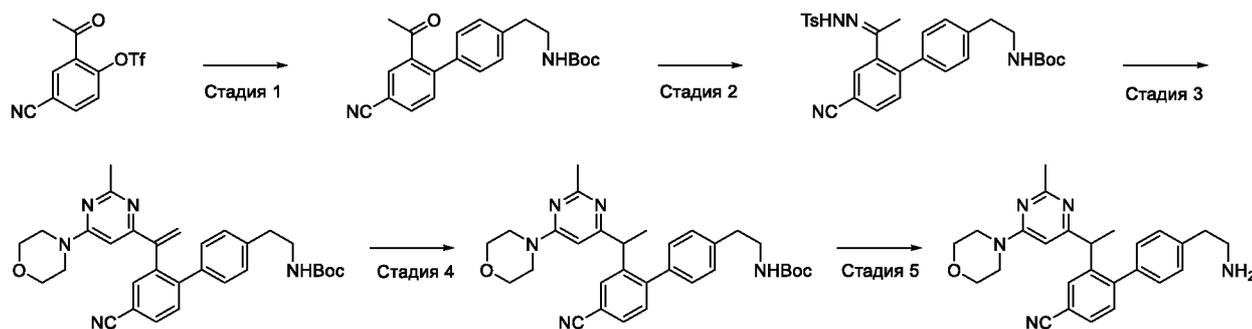
Точная масса: 373.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 374.2.

Пример 35

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-илпириимидин-4-ил)этил] бензонитрил (Соединение 1226)

Схема 81



Стадия 1: трет-Бутил (2-(2'-ацетил-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

В раствор (5 мл) 2-ацетил-4-цианофенилтрифторметансульфоната (250 мг, 0.85 ммоль) в смеси толуол/вода (=4/1) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенетилкарбамат (355 мг, 1.02 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (62.4 мг, 0.085 ммоль) и карбонат калия (354 мг, 2.56 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат. Смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (328 мг, колич.).

MS: m/z 309.1 (M+H-tBu)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-тозилгидразино)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

п-Толуол сульфонилгидразид (167 мг, 0.899 ммоль) добавляли в раствор (3 мл) трет-бутил (2-(2'-ацетил-4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамата (328 мг, 0.899 ммоль) в толуоле, и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 477.2 (M+H-tBu)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)винил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в 1,4-диоксане (4.5 мл), затем в полученный раствор добавляли 4-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)морфолин (192 мг, 0.899 ммоль), трис(дипалладий)дипалладий (32.9 мг, 0.036 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил (68.6 мг, 0.14 ммоль) и трет-бутоксид лития (166 мг, 2.07 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (96.1 мг, 20%).

MS: m/z 526.3 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

Этилацетат (4 мл) добавляли к трет-бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)винил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамату (79 мг, 0.15 ммоль) и добавляли в смесь 10% палладия на активированном угле (20 мг) в атмосфере азота. К реакционному сосуду подсоединяли воздушный шарик, заполненный водородом, атмосферу заменяли на водород, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Атмосферу заменяли на азот, реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 528.3 (M+H)⁺.

Стадия 5: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил)этил] бензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 4, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли ТФУК (0.5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (30.8 мг).

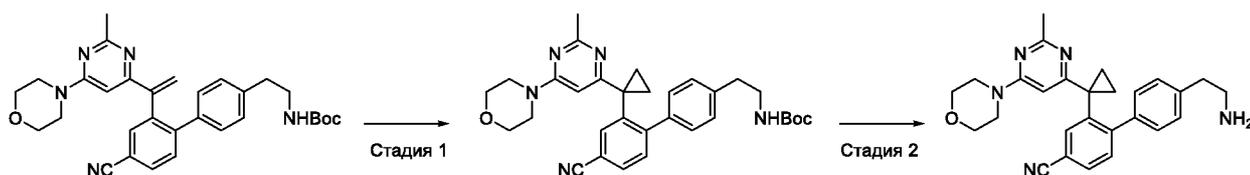
Точная масса: 427.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 428.5.

Пример 36

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)циклопропил]бензонитрил (Соединение 1227)

Схема 82



Стадия 1: трет-Бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)циклопропил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамат

ДМСО (0.5 мл) и гидрид натрия (1.3 мг) добавляли к триметилсульфоксоний иодиду (7.1 мг, 0.032 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем добавляли раствор (0.5 мл) полученного в Примере 35 трет-бутил (2-(4'-циано-2'-(1-(2-метил-6-морфолинопиримидин-4-ил)винил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)карбамата (16.9 мг, 0.032 ммоль) в ДМСО, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 540.3 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[1-(2-метил-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил)циклопропил]бензонитрил

Сырой продукт, полученный на Стадии 1, растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли в раствор ТФУК (0.5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (11.6 мг).

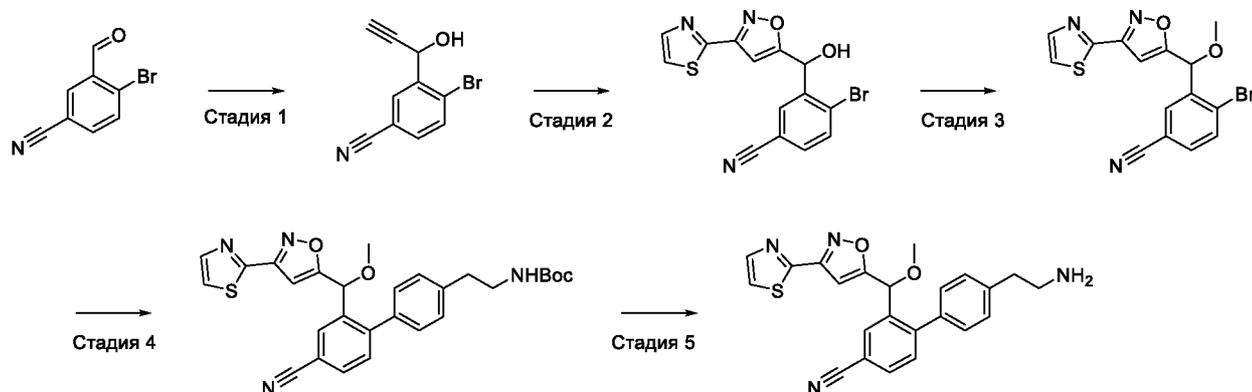
Точная масса: 439.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 440.5.

Пример 37

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-[метокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил (Соединение 1232)

Схема 83



Стадия 1: 4-бром-3-(1-гидроксипроп-2-инил)бензонитрил

ТГФ (40 мл) добавляли к 4-бром-3-формилбензонитрилу (1.38 г, 6.57 ммоль), затем добавляли по каплям 0.5M раствор этинилмагний бромида (14.5 мл, 7.23 ммоль) в ТГФ при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После окончания реакции добавляли 2M раствор соляной кислоты, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

Стадия 2: 4-бром-3-[гидрокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил

В аликвоту (283 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 1, добавляли (2Z)-N-гидрокси-1,3-тиазол-2-карбоксимидоилхлорид (163 мг, 1.00 ммоль), карбонат калия (276 мг, 2.00 ммоль) и толуол (1 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (65.6 мг, 18%).

MS: m/z 362.0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-бром-3-[метокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил

4-Бром-3-[гидрокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил (65.6 мг, 0.181 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), затем добавляли гидрид натрия (9.5 мг, 0.217 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10

минут. Иодметан (38.8 мг, 0.272 ммоль) добавляли в реакционную смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После окончания реакции добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

MS: m/z 377.9 (M+H)⁺.

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[4-[4-циано-2-[метокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]фенил]фенил]этил]карбамат

Сырой продукт, полученный на Стадии 3, растворяли в 1,4-диоксане (0.8 мл), затем в полученный раствор добавляли трет-бутил N-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамат (75.4 мг, 0.217 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (6.6 мг, 9.0 мкмоль), карбонат калия (50.0 мг, 0.362 ммоль) и воду (0.2 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 517.2 (M+H)⁺.

Стадия 5: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-[метокси-[3-(1,3-тиазол-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (48.3 мг).

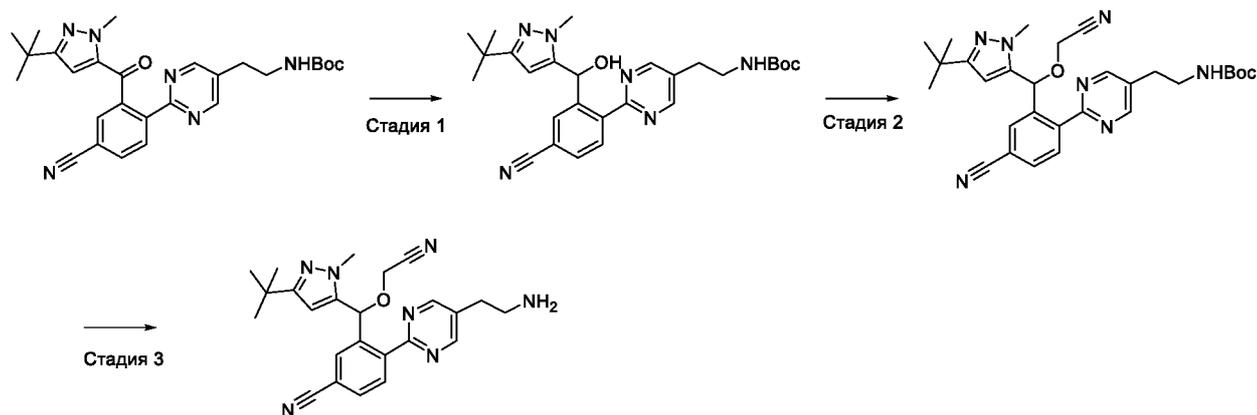
Точная масса: 416.1.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 417.2.

Пример 38

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-(цианометокси)метил]бензонитрил (Соединение 1237)

Схема 84



Стадия 1: трет-Бутил N-[2-[2-[2-((5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-гидроксиметил]-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

ТГФ (7.8 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[2-[2-((5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамату (379 мг, 0.776 ммоль), который можно синтезировать тем же методом как описано в Примере 27, и добавляли по каплям 4М раствор боргидрида лития (0.776 мл, 2.33 ммоль) в ТГФ. После перемешивания смеси при комнатной температуре 1 час, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

MS: m/z 491.3 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[2-[2-((5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-(цианометокси) метил]-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Аликвоту (127 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 1, растворяли в ДМФА (1 мл), затем в полученный раствор добавляли хлорацетонитрил (23.4 мг, 0.310 ммоль) и карбонат цезия (169 мг, 0.517 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

MS: m/z 530.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)-(цианометокси)метил]бензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (10.2 мг).

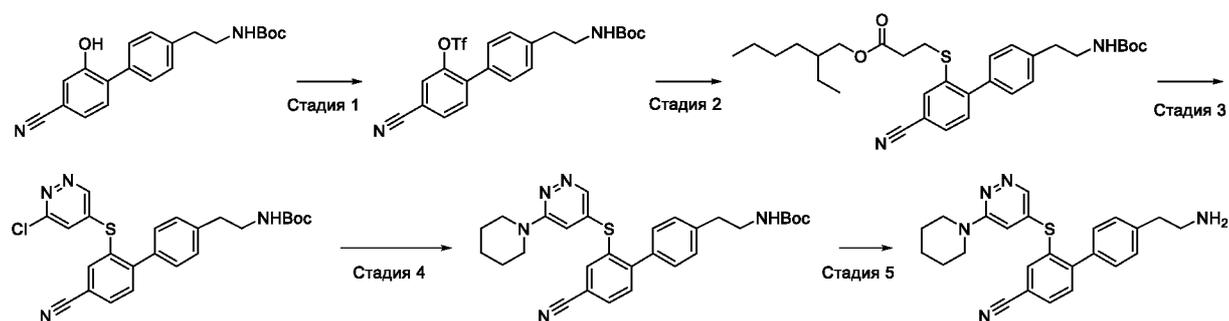
Точная масса: 429.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 430.2.

Пример 39

4-[4-(2-Аминоэтил)фенил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил (Соединение 1240)

Схема 85



Стадия

1:

[5-циано-2-[5-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]пиридин-2-ил]фенил]трифторметансульфонат

Дихлорметан (5 мл) и пиридин (172 мг, 2.17 ммоль) добавляли к интермедиату трет-бутил N-[2-[4-(4-циано-2-гидроксифенил)фенил]этил]карбамату (245 мг, 0.724 ммоль), полученному в Примере 6, смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфокислоты (306 мг, 1.09 ммоль). После перемешивания смеси при той же температуре в течение 30 минут, добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (301 мг, 88%).

MS: m/z 415.0 (M-tBu+H)⁺.

Стадия 2: 2-Этилгексил 3-[5-циано-2-[4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]фенил]фенил]сульфанилпропаноат

[5-Циано-2-[5-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]пиридин-2-ил]фенил]трифторметансульфонат (301 мг, 0.640 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2.6 мл), затем в полученный раствор добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропионат (168 мг, 0.768 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (29 мг, 0.032 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (37 мг, 0.064 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.223 мл, 1.28 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение

2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (479 мг, содержит примеси).

MS: m/z 439.2 (M-Voc+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[4-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфанил-4-цианофенил]фенил]этил]карбамат

2-Этилгексил 3-[5-циано-2-[4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]фенил]фенил]сульфанилпропаноат (479 мг) растворяли в ДМФА (5 мл), затем в полученный раствор добавляли 3,5-дихлорпиридазин (265 мг, 1.78 ммоль) и DBU (0.5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (340 мг).

MS: m/z 411.0 (M-tBu+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8.58 (1H, д, J = 2.3 Гц), 7.98 (1H, д, J = 1.4 Гц), 7.86 (1H, дд, J = 8.0, 1.6 Гц), 7.61 (1H, д, J = 7.8 Гц), 7.22-7.17 (4H, м), 6.83 (1H, д, J = 2.3 Гц), 4.65 (1H, ушир.с), 3.36 (2H, кв, J = 6.6 Гц), 2.80 (2H, т, J = 6.9 Гц), 1.45 (9H, с).

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[4-[4-циано-2-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилфенил]фенил]этил]карбамат

ДМФА (1 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[4-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфанил-4-цианофенил]фенил]этил]карбамату (50.0 мг, 0.107 ммоль), затем в полученный раствор добавляли пиперидин (27.4 мг, 0.321 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.15 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (41.7 мг).

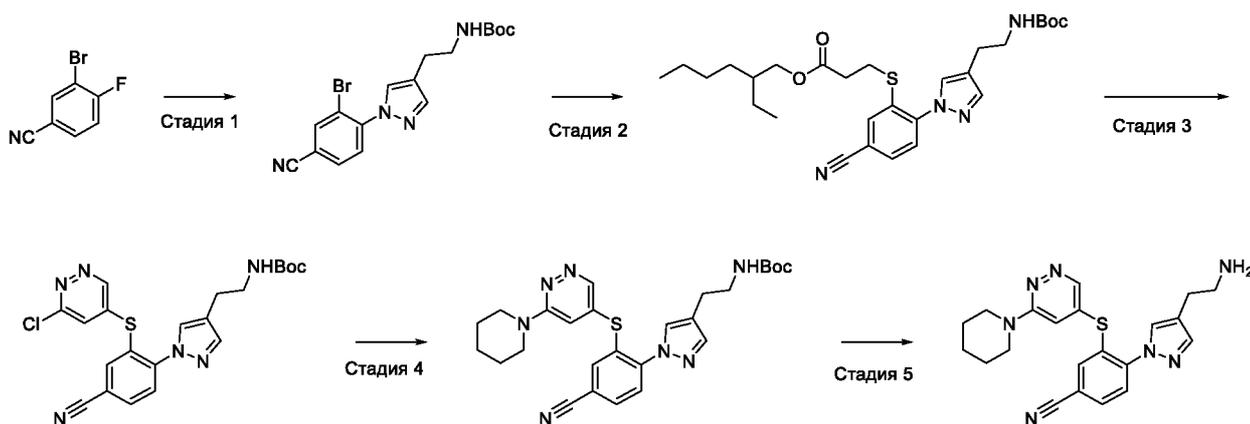
Точная масса: 415.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 416.4.

Пример 40

4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил (Соединение 1246)

Схема 86



Стадия 1: трет-Бутил N-[2-[1-(2-бром-4-цианофенил)пиразол-4-ил]этил]карбамат

ДМФА (15 мл) добавляли к 3-бром-4-фторбензонитрилу (1.80 г, 9.00 ммоль), трет-бутил N-[2-(1H-пиразол-4-ил)этил]карбамату (950 мг, 4.50 ммоль) и карбонату калия (1.87 г, 13.5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (1.86 г, содержит примеси).

MS: m/z 391.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-Этилгексил 3-[5-циано-2-[4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]пиразол-1-ил]фенил]сульфанилпропаноат

трет-Бутил N-[2-[1-(2-бром-4-цианофенил)пиразол-4-ил]этил]карбамат (500 мг, 1.28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5.11 мл), затем в полученный раствор добавляли 2-этилгексил 3-меркаптопропионат (335 мг, 1.53 ммоль), трис(добензилиденацетон) дипалладий (58.5 мг, 0.0639 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (73.9 мг, 0.128 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.445 мл, 2.56 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной

температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (723 мг, 96%).

MS: m/z 529.3 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[1-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфанил-4-цианофенил]пиразол-4-ил]этил]карбамат

2-Этилгексил 3-[5-циано-2-[4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]пиразол-1-ил]фенил]сульфанилпропаноат (723 мг, 1.37 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), затем в полученный раствор добавляли 3,5-дихлорпиридазин (408 мг, 2.74 ммоль) и DBU (0.5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (543 мг, 87%).

MS: m/z 401.1 (M-tBu+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8.78 (1H, д, J = 1.8 Гц), 7.95 (1H, д, J = 1.8 Гц), 7.88 (1H, дд, J = 8.5, 2.1 Гц), 7.77 (1H, д, J = 8.2 Гц), 7.72 (1H, с), 7.52 (1H, с), 7.00 (1H, д, J = 1.8 Гц), 4.61 (1H, ушир.с), 3.29 (2H, кв, J = 6.6 Гц), 2.66 (2H, т, J = 7.1 Гц), 1.44 (9H, с).

Стадия 4: трет-Бутил N-[2-[1-[4-циано-2-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилфенил]пиразол-4-ил]этил]карбамат

ДМФА (1 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[1-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфанил-4-цианофенил]пиразол-4-ил]этил]карбамату (60 мг, 0.131 ммоль), затем добавляли пиперидин (33.5 мг, 0.394 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.15 мл), и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: 4-[4-(2-аминоэтил)пиразол-1-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфанилбензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 4, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (50.3 мг, 95%).

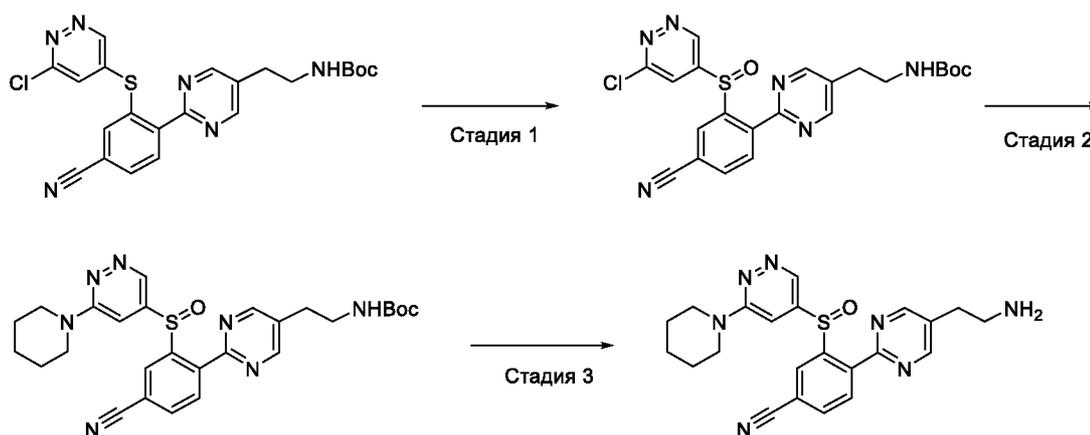
Точная масса: 405.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 406.4.

Пример 41

4-[5-(2-Аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфинилбензонитрил (Соединение 1276)

Схема 87



Стадия 1: трет-Бутил N-[2-[2-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфинил-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Дихлорметан (3.3 мл) добавляли к трет-бутил N-[2-[2-[2-(6-хлорпиридазин-4-ил)сульфинил-4-цианофенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамату (154 мг, 0.328 ммоль), затем добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (75.4 мг, 0.328 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

MS: m/z 485.1 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[2-[4-циано-2-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфинилфенил]пиримидин-5-ил]этил]карбамат

Аликвоту (79.1 мг) сырого продукта, полученного на Стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане (1 мл), затем в полученный раствор добавляли пиперидин (27.8 мг, 0.326 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (14.9 мг, 0.0163 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (18.9 мг, 0.0326 ммоль) и карбонат цезия (159 мг, 0.489 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции.

MS: m/z 534.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)сульфинилбензонитрил

Дихлорметан (1 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (1.72 мг).

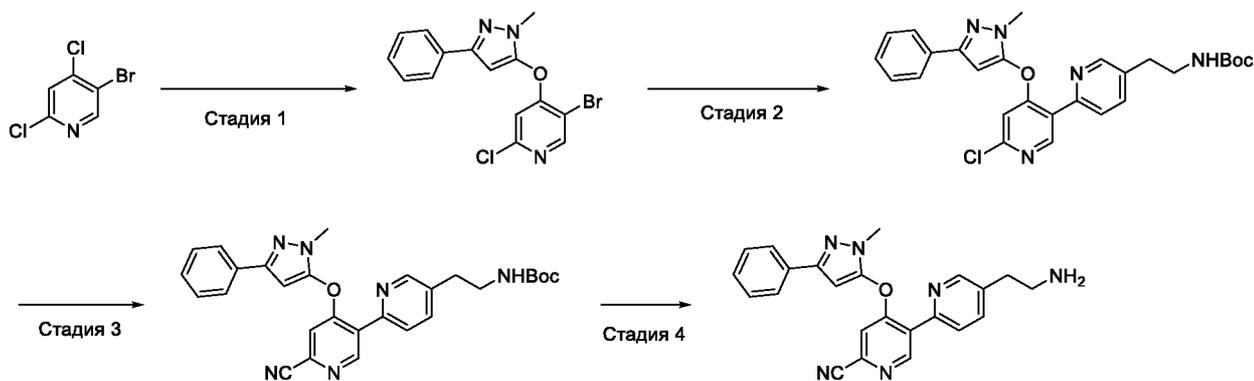
Точная масса: 433.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 434.3.

Пример 42

5-[5-(2-Аминоэтил)пиридин-2-ил]-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил (Соединение 1277)

Схема 88



Стадия 1: 5-бром-2-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин

5-Бром-2,4-дихлорпиридин (230 мг, 1.00 ммоль) и 2-метил-5-фенил-4Н-пиразол-3-он (170 мг, 1.00 ммоль) растворяли в NMP (4 мл), затем в раствор добавляли карбонат калия (280 мг, 2.00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (279 мг, 77%).

MS: m/z 364.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[6-[6-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]карбамат (77 мг, 0.30 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.5 мл), затем в полученный раствор добавляли гексаметилдиолово (128 мг, 0.390 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (34.7 мг,

0.030 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1.5 часов. В реакционную смесь добавляли 5-бром-2-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин (109 мг, 0.300 ммоль) и иодид меди(I) (5.7 мг, 0.030 ммоль) и перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (47.2 мг, 31%).

MS: m/z 506.2 (M+N)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[6-[6-циано-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[6-[6-хлор-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат (32.2 мг, 0.0636 ммоль) растворяли в ДМФА (0.13 мл), затем в полученный раствор добавляли цианид цинка (4.5 мг, 0.038 ммоль), порошок цинка (0.4 мг, 6.4 мкмоль), аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорида с дихлорметаном (2.6 мг, 3.2 мкмоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: 5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-4-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (3.6 мг).

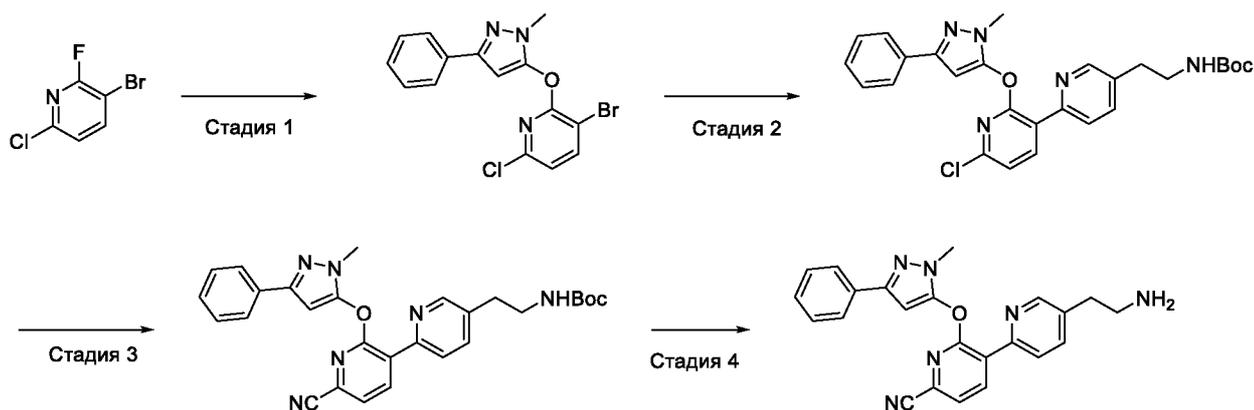
Точная масса: 396.2.

Наблюдаемая масса (M+N)⁺: 397.2.

Пример 43

5-[5-(2-Аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил (Соединение 1279)

Схема 89



Стадия 1: 3-бром-6-хлор-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин

3-Бром-6-хлор-2-фторпиридин (420 мг, 2.00 ммоль) и 2-метил-5-фенил-4Н-пиразол-3-он (348 мг, 2.00 ммоль) растворяли в NMP (8 мл), затем в полученный раствор добавляли карбонат калия (552 мг, 3.99 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (495 мг, 68%).

MS: m/z 364.0 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[2-[6-[6-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]карбамат (77 мг, 0.30 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.5 мл), затем в полученный раствор добавляли гексаметилдиолово (128 мг, 0.390 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (34.7 мг, 0.030 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1.5 часов. В реакционную смесь добавляли 3-бром-6-хлор-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин (109 мг, 0.300 ммоль) и иодид меди(I) (5.7 мг, 0.030 ммоль) и перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (32.9 мг, 22%).

MS: m/z 506.2 (M+H)⁺.

Стадия 3: трет-Бутил N-[2-[6-[6-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат

трет-Бутил N-[2-[6-[6-циано-2-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-3-ил]пиридин-3-ил]этил]карбамат (20 мг, 0.0395 ммоль) растворяли в ДМФА (0.13 мл), затем в полученный раствор добавляли цианид цинка (2.8 мг, 0.024 ммоль), порошок цинка (0.3 мг, 4 мкмоль) и аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорида с дихлорметаном (1.6 мг, 2 мкмоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: m/z 497.3 (M+H)⁺.

Стадия 4: 5-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-6-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксипиридин-2-карбонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (8.6 мг).

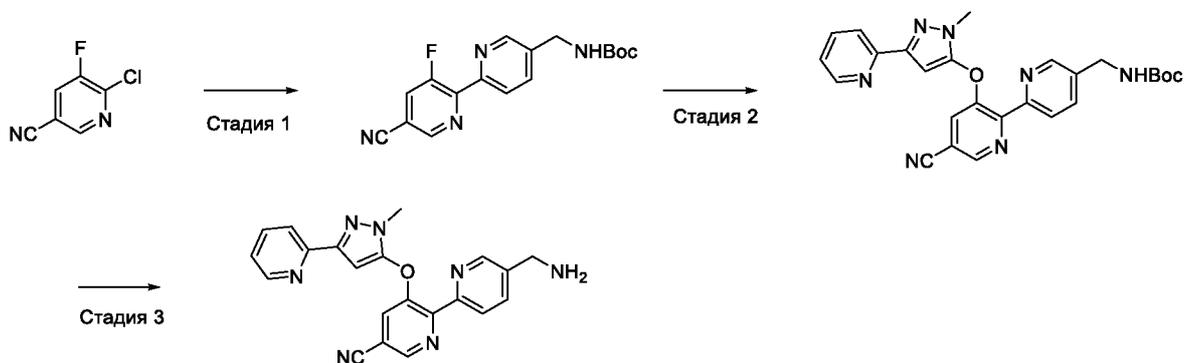
Точная масса: 396.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 397.4.

Пример 44

6-[5-(Аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-3-карбонитрил (Соединение 1289)

Схема 90



Стадия 1: трет-Бутил N-[[6-(5-циано-3-фторпиридин-2-ил)пиридин-3-ил]метил]карбамат

трет-Бутил N-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]карбамат (72.8 мг, 0.300 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.5 мл), затем в полученный раствор добавляли

гексаметилдиолово (128 мг, 0.390 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (34.7 мг, 0.030 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1.5 часов. В реакционную смесь добавляли 6-хлор-5-фторпиридин-3-карбонитрил (51.7 мг, 0.330 ммоль) и иодид меди(I) (5.7 мг, 0.030 ммоль) и перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, затем раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая целевое соединение (77.9 мг, 79%).

MS: m/z 329.2 (M+H)⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[[6-[5-циано-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-2-ил]пиридин-3-ил]метил]карбамат

трет-Бутил N-[[6-(5-циано-3-фторпиридин-2-ил)пиридин-3-ил]метил]карбамат (77.9 мг, 0.237 ммоль) и 2-метил-5-пиридин-2-ил-4Н-пиразол-3-он (41.6 мг, 0.237 ммоль) растворяли в NMP (0.95 мл), затем в полученный раствор добавляли карбонат калия (65.6 мг, 0.475 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: 6-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-5-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксипиридин-3-карбонитрил

Дихлорметан (0.5 мл) и ТФУК (0.5 мл) добавляли в сырой продукт, полученный на Стадии 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение (6.9 мг).

Точная масса: 383.2.

Наблюдаемая масса (M+H)⁺: 384.2.

Пример 45

Соединения 1 – 1405, приведенные выше в Таблице 1, синтезировали с применением защитных групп и их снятия и т.п. при необходимости, согласно методам синтеза, описанным в Примерах 1 - 44. Данные масс-спектрометрии (MS) приведены ниже в Таблице 2.

Таблица 2-1

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
1	377.2	378.1	41	416.2	417.3	81	400.2	401.1
2	414.2	415.2	42	430.2	431.3	82	408.2	409.3
3	454.2	455.2	43	414.2	415.3	83	418.2	419.3
4	428.2	429.4	44	428.2	429.3	84	435.1	436.2
5	482.2	483.4	45	414.2	415.3	85	416.2	417.3
6	409.2	410.4	46	398.2	399.2	86	407.2	408.3
7	415.2	416.2	47	416.2	417.3	87	351.1	352.2
8	429.2	430.2	48	404.2	405.2	88	351.1	352.0
9	431.2	432.2	49	414.2	415.3	89	402.2	403.3
10	470.2	471.3	50	401.2	402.4	90	400.2	401.3
11	445.2	446.2	51	417.2	418.5	91	402.2	403.3
12	456.2	457.3	52	427.2	428.5	92	400.2	401.1
13	507.2	508.2	53	441.2	442.5	93	417.2	418.3
14	389.2	390.2	54	515.3	516.5	94	435.2	436.3
15	401.2	402.4	55	499.2	500.5	95	427.2	428.3
16	429.3	430.5	56	487.2	488.5	96	450.2	451.3
17	413.2	414.0	57	487.3	488.6	97	476.2	477.2
18	449.2	450.4	58	473.2	474.5	98	471.2	472.2
19	449.2	450.4	59	491.2	492.5	99	468.2	469.3
20	410.2	411.4	60	509.2	510.4	100	459.2	460.2
21	431.2	431.9	61	509.2	510.5	101	483.2	484.2
22	422.2	422.9	62	429.2	430.5	102	393.2	394.3
23	474.2	474.9	63	489.2	490.4	103	393.2	394.3
24	421.2	422.4	64	489.2	490.2	104	440.2	441.3
25	399.2	400.2	65	385.2	386.2	105	449.2	450.3
26	471.2	471.9	66	399.2	400.4	106	459.2	460.3
27	427.2	428.0	67	441.2	442.3	107	400.2	401.3
28	409.2	409.9	68	445.2	446.4	108	402.2	403.3
29	409.2	409.9	69	392.2	393.3	109	414.1	415.2
30	413.1	413.9	70	408.2	409.0	110	411.2	412.3
31	429.2	430.0	71	443.1	444.1	111	464.2	465.2
32	412.1	412.9	72	497.2	498.3	112	424.2	425.3
33	412.1	412.9	73	481.2	482.3	113	469.2	470.2
34	397.2	398.4	74	416.2	417.3	114	393.2	394.3
35	428.1	428.9	75	407.2	408.3	115	394.2	395.3
36	406.2	406.9	76	351.1	352.2	116	410.2	411.2
37	442.2	443.4	77	402.2	403.1	117	476.1	477.2

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
38	402.2	402.9	78	400.2	401.2	118	422.2	423.2
39	442.2	443.0	79	351.1	352.2	119	449.2	450.2
40	413.1	413.8	80	402.2	403.1	120	450.2	451.2

Таблица 2-2

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
121	436.2	437.2	161	411.2	412.3	201	419.2	420.3
122	469.2	470.1	162	396.2	397.3	202	359.2	360.4
123	416.2	417.1	163	395.2	396.3	203	411.2	412.3
124	416.2	417.1	164	409.2	410.3	204	400.2	401.1
125	402.2	403.3	165	412.2	413.3	205	426.2	427.3
126	416.2	417.3	166	408.2	409.3	206	426.2	427.3
127	432.2	433.2	167	425.2	426.2	207	451.2	452.3
128	414.2	415.2	168	438.1	439.2	208	443.2	444.3
129	452.2	453.1	169	421.2	422.3	209	457.2	458.4
130	424.2	425.2	170	412.2	413.2	210	457.2	458.3
131	441.2	442.2	171	412.2	413.2	211	374.2	375.3
132	427.2	428.2	172	415.2	416.3	212	390.2	391.3
133	465.2	466.2	173	415.2	416.2	213	358.2	359.3
134	443.2	444.2	174	395.2	396.3	214	372.2	373.3
135	368.1	369.1	175	395.2	396.3	215	374.2	375.3
136	421.2	422.1	176	396.2	397.3	216	381.1	382.1
137	384.2	385.1	177	411.2	412.2	217	439.2	440.3
138	414.2	415.3	178	396.2	397.3	218	453.2	454.3
139	451.2	452.2	179	396.2	397.2	219	453.2	454.3
140	430.2	431.2	180	425.2	426.3	220	431.1	432.3
141	430.2	431.2	181	410.2	411.3	221	426.2	427.4
142	426.2	427.2	182	410.2	411.3	222	429.1	430.1
143	441.2	442.2	183	428.2	429.2	223	429.1	430.1
144	421.2	422.1	184	413.2	414.3	224	429.1	430.3
145	401.2	402.2	185	413.2	414.2	225	417.1	418.1
146	410.1	411.1	186	412.2	413.3	226	411.2	412.1
147	470.2	471.2	187	413.2	414.3	227	403.2	404.3
148	470.2	471.2	188	408.2	409.3	228	375.2	376.0
149	449.2	450.2	189	422.2	423.3	229	361.2	362.0
150	465.2	466.2	190	425.2	426.2	230	361.2	362.0
151	499.2	500.2	191	448.2	449.1	231	426.2	427.2
152	447.2	448.2	192	438.2	439.2	232	405.2	406.2

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
153	467.2	468.2	193	438.2	439.2	233	419.2	420.2
154	398.1	399.1	194	415.2	416.3	234	461.3	462.1
155	475.2	476.1	195	429.1	430.2	235	447.2	448.2
156	461.2	462.2	196	387.1	388.3	236	427.2	428.1
157	445.2	446.2	197	430.2	431.3	237	373.2	374.0
158	470.2	471.2	198	428.2	429.3	238	395.1	396.0
159	446.1	447.1	199	413.2	414.3	239	445.2	446.1
160	395.2	396.3	200	412.2	413.1	240	449.2	450.0

Таблица 2-3

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
241	420.2	421.2	281	429.2	430.4	321	427.2	428.4
242	376.2	377.1	282	391.2	392.2	322	517.2	518.4
243	416.3	417.1	283	389.2	390.2	323	319.1	320.3
244	468.2	469.0	284	375.2	376.2	324	334.2	335.3
245	417.2	418.2	285	397.2	398.4	325	346.2	347.3
246	415.1	416.1	286	398.2	399.4	326	333.2	334.3
247	443.2	444.1	287	390.2	391.4	327	345.2	346.3
248	412.2	413.0	288	347.2	348.4	328	402.2	403.4
249	412.2	413.1	289	381.2	382.3	329	401.2	402.4
250	416.2	417.4	290	382.2	383.3	330	333.2	334.3
251	449.2	450.3	291	407.2	408.4	331	345.2	346.3
252	441.2	442.0	292	408.2	409.4	332	402.2	403.4
253	487.2	488.0	293	348.2	349.2	333	443.2	444.4
254	399.2	400.1	294	409.2	410.4	334	387.2	388.4
255	391.2	392.2	295	433.2	434.2	335	403.2	404.3
256	455.2	456.3	296	423.2	424.2	336	419.2	420.4
257	455.2	456.3	297	429.2	430.3	337	392.2	393.3
258	407.2	408.2	298	391.2	392.2	338	424.2	425.4
259	405.2	406.3	299	333.2	334.2	339	430.2	431.3
260	362.2	363.3	300	319.1	320.3	340	446.1	447.3
261	362.2	363.3	301	439.2	440.3	341	437.2	438.4
262	400.2	401.1	302	449.2	450.3	342	430.2	431.3
263	429.1	430.3	303	459.2	460.3	343	446.1	447.3
264	387.1	388.4	304	322.2	323.2	344	437.2	438.4
265	420.2	421.3	305	334.2	335.2	345	363.2	364.4
266	434.2	435.2	306	381.1	382.3	346	396.2	397.4
267	408.2	409.3	307	451.2	452.4	347	360.2	361.4

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
268	434.1	435.3	308	431.2	432.3	348	375.2	376.4
269	406.2	407.3	309	391.2	392.3	349	349.2	350.3
270	420.2	421.3	310	382.2	383.2	350	431.2	432.4
271	442.2	443.3	311	320.1	321.3	351	480.2	481.4
272	374.2	375.3	312	396.2	397.2	352	413.2	414.4
273	404.2	405.3	313	396.2	397.2	353	480.2	481.4
274	396.2	397.3	314	412.2	413.3	354	426.2	427.4
275	408.2	409.3	315	371.2	372.3	355	480.2	481.4
276	389.2	390.4	316	363.1	364.3	356	413.2	414.4
277	394.2	395.3	317	360.2	361.3	357	480.2	481.4
278	390.2	391.4	318	391.2	392.4	358	426.2	427.4
279	451.2	452.4	319	376.2	377.4	359	378.2	379.3
280	428.2	429.2	320	441.2	442.4	360	414.2	415.3

Таблица 2-4

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
361	347.2	384.4	401	359.2	360.3	441	390.2	391.2
362	347.2	348.4	402	414.2	415.3	442	419.2	420.3
363	348.2	349.3	403	429.2	430.3	443	345.2	346.2
364	348.2	349.3	404	430.2	431.3	444	466.2	467.3
365	411.2	412.3	405	391.2	392.4	445	442.2	443.3
366	411.2	412.4	406	392.2	393.4	446	457.2	458.3
367	376.2	377.4	407	403.2	404.4	447	415.2	416.3
368	417.2	418.3	408	404.2	405.4	448	401.2	402.3
369	402.2	403.4	409	459.2	460.3	449	489.2	490.3
370	443.2	444.3	410	445.2	446.3	450	331.1	332.2
371	408.2	409.2	411	444.2	445.3	451	331.1	332.2
372	376.2	377.3	412	431.2	432.3	452	381.2	382.2
373	376.2	377.3	413	391.2	392.4	453	381.2	382.2
374	375.2	376.3	414	371.1	372.3	454	442.2	443.3
375	375.2	376.3	415	407.1	408.3	455	429.2	430.3
376	438.1	439.2	416	331.1	332.2	456	428.2	429.3
377	445.1	446.2	417	332.1	333.2	457	421.2	422.2
378	425.2	426.4	418	444.2	445.3	458	418.2	419.3
379	428.2	429.3	419	486.2	487.4	459	417.2	418.3
380	388.2	389.3	420	376.2	377.3	460	429.2	430.3
381	424.2	425.4	421	375.2	376.3	461	388.2	389.3
382	403.2	404.4	422	370.2	371.2	462	428.2	429.3

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
383	439.2	440.4	423	426.2	427.3	463	372.2	373.3
384	370.1	371.3	424	415.2	416.3	464	442.2	443.2
385	376.2	377.3	425	471.2	472.4	465	443.2	444.3
386	364.2	365.3	426	389.1	390.3	466	423.2	424.3
387	432.2	433.3	427	401.2	402.3	467	403.2	404.2
388	416.2	417.4	428	425.1	426.3	468	371.1	372.2
389	404.2	405.4	429	431.2	432.3	469	411.2	412.2
390	402.1	403.2	430	432.2	433.3	470	430.2	431.3
391	403.1	404.3	431	375.2	376.3	471	430.2	431.3
392	403.2	404.3	432	375.2	376.3	472	395.1	396.2
393	388.2	389.4	433	423.1	424.2	473	417.2	418.2
394	383.1	384.3	434	417.2	418.2	474	413.1	414.2
395	410.2	411.3	435	458.2	459.3	475	371.1	372.2
396	396.2	397.2	436	402.2	403.2	476	444.2	445.3
397	429.2	430.4	437	360.2	361.2	477	388.2	389.3
398	415.2	416.4	438	345.2	346.2	478	446.2	447.3
399	379.2	380.2	439	466.2	467.3	479	448.2	449.3
400	373.2	374.3	440	389.2	390.3	480	345.2	346.2

Таблица 2-5

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
481	359.2	360.2	521	388.1	389.1	561	461.2	462.2
482	359.2	360.2	522	421.2	422.2	562	457.2	458.2
483	390.2	391.2	523	460.2	461.2	563	444.2	445.2
484	389.2	390.2	524	461.2	462.2	564	443.2	444.2
485	404.2	405.3	525	423.2	424.2	565	470.2	471.3
486	456.2	457.3	526	424.2	425.2	566	431.2	432.3
487	458.2	459.3	527	443.2	444.2	567	431.2	432.2
488	444.2	445.3	528	444.2	445.2	568	470.2	471.2
489	416.2	417.2	529	445.2	446.2	569	470.2	471.2
490	430.2	431.3	530	446.2	447.2	570	399.2	400.2
491	402.2	403.2	531	459.2	460.2	571	411.2	412.3
492	405.2	406.2	532	460.2	461.2	572	394.2	395.2
493	384.2	385.3	533	429.2	430.2	573	375.2	376.2
494	440.2	441.2	534	389.2	390.2	574	419.1	420.1
495	390.2	391.2	535	389.2	390.2	575	376.2	377.2
496	389.2	390.2	536	418.1	419.1	576	350.1	351.2
497	481.3	482.2	537	443.2	444.2	577	334.2	335.2

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
498	415.2	416.2	538	445.2	446.2	578	428.2	429.2
499	416.2	417.2	539	471.2	472.2	579	408.2	409.2
500	429.2	430.2	540	413.2	414.2	580	430.2	431.2
501	430.2	431.2	541	402.2	403.2	581	443.2	444.2
502	419.2	420.2	542	388.2	389.2	582	352.1	353.1
503	404.2	405.2	543	362.2	363.2	583	388.1	389.1
504	388.2	389.2	544	418.2	419.2	584	335.1	336.1
505	459.2	460.2	545	404.2	405.2	585	389.2	390.2
506	460.2	416.2	546	378.2	379.2	586	389.2	390.2
507	416.2	417.2	547	376.2	377.2	587	396.2	397.2
508	417.2	418.2	548	392.2	393.2	588	402.1	403.2
509	430.2	431.2	549	392.2	393.2	589	422.2	423.2
510	431.2	432.2	550	445.2	446.2	590	441.2	442.2
511	413.2	414.2	551	402.2	403.2	591	418.2	419.2
512	397.2	398.2	552	428.2	429.2	592	389.1	390.1
513	453.2	454.2	553	442.2	443.2	593	408.1	409.1
514	419.2	420.2	554	442.2	443.2	594	371.1	372.2
515	385.2	386.2	555	442.2	443.2	595	414.1	415.1
516	424.2	425.2	556	375.2	376.2	596	398.1	399.2
517	431.2	432.2	557	404.2	405.2	597	409.2	410.2
518	409.1	352.1	558	446.2	447.2	598	415.1	416.1
519	375.2	376.2	559	447.2	448.2	599	409.2	410.2
520	351.1	352.1	560	460.2	461.2	600	444.1	445.1

Таблица 2-6

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
601	444.1	445.1	641	385.2	386.1	681	402.2	403.2
602	429.1	430.1	642	382.2	383.1	682	383.1	384.2
603	430.1	431.1	643	360.2	361.2	683	359.2	360.3
604	424.2	425.2	644	374.2	375.2	684	360.2	361.3
605	443.1	444.1	645	371.2	372.2	685	360.2	361.3
606	444.1	445.1	646	372.2	373.2	686	409.2	410.3
607	407.1	408.2	647	415.2	416.2	687	411.2	412.3
608	388.1	389.2	648	416.2	417.2	688	424.2	425.3
609	382.2	383.2	649	401.1	402.2	689	429.1	430.2
610	401.2	402.2	650	397.2	398.2	690	413.1	414.3
611	459.2	460.2	651	401.1	402.2	691	423.2	424.3
612	403.2	404.2	652	397.2	398.1	692	424.2	425.3

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
613	457.2	458.2	653	409.1	410.3	693	424.2	425.3
614	459.2	460.2	654	493.2	494.3	694	443.1	444.3
615	403.2	404.2	655	377.2	378.2	695	343.1	344.2
616	442.2	443.2	656	391.2	392.2	696	372.2	373.3
617	422.2	423.1	657	386.2	387.2	697	386.2	387.3
618	389.1	390.2	658	387.2	388.2	698	346.2	347.3
619	401.2	402.2	659	360.2	361.2	699	387.1	388.1
620	403.2	404.2	660	361.2	362.2	700	388.0	389.1
621	388.2	389.2	661	458.2	459.2	701	416.2	417.3
622	374.2	375.2	662	423.2	424.2	702	397.2	398.3
623	348.2	349.2	663	425.2	426.2	703	401.1	402.3
624	389.2	390.2	664	439.2	440.2	704	407.2	408.3
625	375.2	376.2	665	453.2	454.2	705	386.1	387.2
626	349.2	350.1	666	517.3	518.3	706	400.1	401.2
627	403.2	404.2	667	474.2	475.2	707	393.1	394.2
628	389.2	390.2	668	433.2	434.2	708	417.2	418.3
629	363.2	364.2	669	419.2	420.2	709	431.2	432.3
630	375.2	376.1	670	468.2	469.2	710	431.2	432.3
631	361.2	362.1	671	427.2	428.2	711	386.2	387.3
632	375.2	376.1	672	413.2	414.2	712	391.1	392.2
633	373.2	374.1	673	467.2	468.2	713	344.1	345.2
634	389.2	390.2	674	426.2	427.2	714	373.2	374.2
635	417.2	418.1	675	412.2	413.2	715	387.2	388.2
636	431.2	432.1	676	307.1	308.1	716	347.1	348.2
637	389.2	390.2	677	321.1	322.1	717	408.1	409.2
638	415.2	416.2	678	346.2	347.1	718	363.1	364.1
639	391.2	392.1	679	362.1	363.1	719	392.1	393.2
640	415.1	416.2	680	346.2	347.1	720	365.1	366.1

Таблица 2-7

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
721	383.1	384.1	761	443.1	444.2	801	376.2	377.3
722	397.1	398.2	762	452.2	453.3	802	362.2	363.2
723	409.1	410.2	763	361.2	362.2	803	362.2	363.1
724	395.2	396.2	764	361.2	362.3	804	376.2	377.3
725	379.1	380.2	765	375.2	376.3	805	362.2	363.2
726	393.1	394.2	766	375.1	376.3	806	362.2	363.2
727	367.1	368.1	767	419.2	420.2	807	422.1	423.3

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
728	364.1	365.1	768	425.2	426.3	808	397.2	398.3
729	401.1	402.1	769	403.2	404.3	809	397.2	398.3
730	401.1	402.1	770	391.2	392.3	810	373.1	374.3
731	385.2	386.2	771	405.2	406.3	811	374.1	375.3
732	422.2	423.2	772	391.2	392.3	812	388.1	389.3
733	441.2	442.2	773	390.2	391.3	813	363.2	364.3
734	411.2	412.2	774	377.2	378.3	814	349.2	350.2
735	430.2	431.2	775	391.2	392.3	815	421.1	422.3
736	384.2	385.2	776	360.2	361.3	816	421.1	422.3
737	421.2	422.2	777	360.2	361.2	817	381.1	382.3
738	452.2	453.3	778	428.2	429.3	818	388.2	389.3
739	411.2	412.2	779	414.2	415.3	819	376.2	377.3
740	397.2	398.2	780	428.2	429.3	820	397.1	398.2
741	430.2	431.3	781	442.2	443.3	821	401.2	402.4
742	444.2	445.3	782	456.2	457.3	822	395.2	396.4
743	404.2	405.3	783	442.2	443.3	823	427.2	428.3
744	415.2	416.2	784	404.2	405.3	824	387.2	388.4
745	415.2	416.3	785	472.2	473.3	825	403.2	404.4
746	415.2	416.3	786	413.2	414.3	826	412.2	413.4
747	415.2	416.3	787	431.2	432.3	827	426.2	427.3
748	437.2	438.3	788	388.2	389.3	828	355.1	356.3
749	423.2	424.2	789	373.2	374.3	829	356.1	357.3
750	386.2	387.2	790	375.2	376.4	830	397.2	398.2
751	372.2	373.3	791	389.2	390.4	831	383.1	384.2
752	412.2	413.3	792	389.2	390.4	832	397.2	398.2
753	398.2	399.2	793	391.2	392.1	833	383.1	384.2
754	390.2	391.3	794	401.2	402.4	834	402.1	403.2
755	402.2	403.2	795	401.2	402.4	835	388.1	389.2
756	481.2	482.3	796	401.2	402.4	836	402.1	403.2
757	481.2	482.3	797	405.2	406.4	837	388.1	389.2
758	405.2	406.3	798	393.2	394.3	838	435.2	436.5
759	419.2	420.3	799	392.2	393.2	839	509.3	510.4
760	407.2	408.2	800	421.2	422.3	840	528.3	529.4

Таблица 2-8

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
841	451.2	452.2	881	414.2	415.4	921	416.2	417.3
842	405.2	406.4	882	387.1	388.3	922	402.2	403.3

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
843	392.2	393.4	883	438.2	439.3	923	373.2	374.2
844	404.2	405.4	884	430.1	431.4	924	384.2	385.4
845	404.2	405.4	885	432.2	433.2	925	384.2	385.4
846	390.2	391.4	886	404.2	405.3	926	386.1	387.0
847	424.1	425.4	887	402.2	403.4	927	370.1	371.3
848	390.2	391.4	888	418.2	419.4	928	401.1	402.2
849	404.2	405.4	889	418.2	419.3	929	384.0	385.1
850	400.2	401.4	890	406.2	407.4	930	384.1	385.2
851	401.2	402.4	891	412.1	413.3	931	384.1	385.2
852	403.2	404.4	892	388.2	389.3	932	384.1	385.2
853	387.2	388.4	893	416.1	417.3	933	400.2	401.2
854	389.2	390.4	894	418.2	419.4	934	384.1	385.2
855	401.2	402.4	895	390.1	391.3	935	389.1	390.2
856	403.2	404.4	896	376.2	377.3	936	386.2	387.2
857	403.2	404.4	897	398.1	399.3	937	390.2	391.2
858	405.2	406.4	898	374.1	375.3	938	390.2	391.2
859	415.2	416.4	899	416.2	417.3	939	390.2	391.2
860	415.2	416.4	900	430.2	431.3	940	398.2	399.2
861	415.2	416.4	901	402.2	403.4	941	411.2	412.2
862	419.2	420.4	902	416.2	417.4	942	376.2	377.2
863	435.2	436.4	903	406.1	407.3	943	416.2	417.2
864	402.2	403.4	904	406.1	407.3	944	417.2	418.3
865	388.2	389.4	905	381.2	382.4	945	386.2	387.2
866	447.1	448.3	906	381.2	382.3	946	386.2	387.2
867	421.2	422.4	907	362.2	363.3	947	386.2	387.2
868	435.2	436.3	908	348.2	349.3	948	389.1	390.0
869	432.2	433.4	909	380.2	381.2	949	398.2	399.0
870	346.2	347.3	910	380.2	381.2	950	398.2	399.2
871	402.2	403.3	911	388.1	389.2	951	403.1	404.0
872	434.2	435.3	912	383.1	384.2	952	403.1	404.0
873	399.2	400.2	913	409.2	410.4	953	390.2	391.1
874	413.2	414.3	914	409.2	410.4	954	390.2	391.2
875	427.2	428.3	915	408.2	409.4	955	430.2	431.1
876	434.2	435.4	916	408.2	409.4	956	377.2	378.2
877	461.2	462.3	917	402.2	403.3	957	403.1	404.2
878	435.2	436.4	918	388.2	389.3	958	403.1	404.1
879	417.2	418.4	919	416.2	417.3	959	403.1	404.1
880	415.2	416.2	920	402.2	403.3	960	403.1	404.1

Таблица 2-9

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
961	404.1	405.2	1001	409.2	410.0	1041	402.2	403.3
962	403.1	404.2	1002	396.2	397.0	1042	428.2	429.3
963	403.1	404.1	1003	395.2	396.0	1043	375.2	376.1
964	344.1	345.2	1004	376.1	377.0	1044	360.2	361.2
965	410.2	411.4	1005	363.1	364.0	1045	346.2	347.2
966	369.2	370.4	1006	395.2	396.0	1046	372.2	373.2
967	369.2	370.3	1007	383.2	384.2	1047	358.2	359.2
968	395.1	396.5	1008	382.2	383.2	1048	401.1	402.1
969	390.2	391.2	1009	397.2	398.2	1049	414.2	415.2
970	395.1	396.5	1010	396.2	397.1	1050	387.1	388.1
971	390.2	391.5	1011	340.2	342.1	1051	361.2	362.2
972	384.2	385.2	1012	341.2	341.1	1052	396.1	397.0
973	398.2	399.2	1013	355.2	356.2	1053	415.2	416.3
974	384.2	385.2	1014	354.2	355.2	1054	360.2	361.2
975	397.2	398.3	1015	339.1	340.1	1055	382.1	383.0
976	383.2	384.2	1016	338.2	339.1	1056	388.2	389.2
977	390.2	391.4	1017	353.2	354.1	1057	372.2	373.1
978	409.2	410.2	1018	352.2	353.1	1058	358.2	359.1
979	382.2	383.2	1019	381.1	382.1	1059	432.2	433.2
980	381.2	382.2	1020	357.1	358.2	1060	374.2	375.2
981	341.2	342.2	1021	371.2	372.2	1061	389.2	390.1
982	355.2	356.2	1022	379.1	380.1	1062	415.2	416.2
983	355.2	356.2	1023	397.1	398.2	1063	401.2	402.1
984	355.2	356.2	1024	392.1	393.2	1064	420.1	421.2
985	383.2	384.2	1025	360.2	361.3	1065	434.2	435.2
986	383.2	384.2	1026	346.2	347.3	1066	419.1	420.1
987	406.2	407.2	1027	417.2	418.4	1067	419.1	420.2
988	405.2	406.2	1028	403.2	404.3	1068	433.2	434.2
989	420.2	421.2	1029	402.2	403.3	1069	420.1	421.1
990	419.2	420.3	1030	374.2	375.4	1070	434.2	435.1
991	383.2	384.2	1031	388.2	389.4	1071	401.2	402.2
992	370.2	371.2	1032	403.2	404.4	1072	387.2	388.2
993	392.2	393.2	1033	386.2	387.5	1073	439.2	440.1
994	406.2	407.2	1034	386.2	387.5	1074	425.2	426.1
995	368.2	369.2	1035	372.2	373.4	1075	360.2	361.1
996	367.2	368.2	1036	372.2	373.4	1076	433.2	434.1
997	342.2	343.0	1037	395.1	396.3	1077	487.1	488.1

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
998	341.2	342.0	1038	381.1	382.2	1078	488.1	489.1
999	356.2	357.0	1039	403.1	404.1	1079	413.2	414.1
1000	355.2	356.0	1040	429.2	430.2	1080	473.1	474.0

Таблица 2-10

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
1081	402.2	403.1	1121	344.2	345.3	1161	427.2	428.2
1082	390.1	391.1	1122	369.2	370.3	1162	428.2	429.2
1083	403.2	404.1	1123	370.2	371.3	1163	387.2	388.2
1084	404.2	405.1	1124	446.2	447.2	1164	388.2	389.2
1085	389.1	390.1	1125	460.2	461.3	1165	417.2	418.3
1086	403.2	404.1	1126	388.2	389.2	1166	418.2	419.2
1087	474.1	475.1	1127	384.2	384.9	1167	381.2	382.3
1088	419.1	420.1	1128	398.2	399.1	1168	367.2	368.2
1089	390.1	391.1	1129	394.2	395.2	1169	381.2	382.3
1090	391.1	392.1	1130	408.2	409.2	1170	367.2	368.2
1091	404.2	407.1	1131	379.2	380.3	1171	360.2	361.3
1092	405.2	406.1	1132	379.2	380.3	1172	346.2	347.3
1093	406.1	408.1	1133	395.2	396.4	1173	386.1	387.2
1094	420.1	421.1	1134	380.2	381.3	1174	372.1	373.2
1095	407.1	408.1	1135	380.2	381.2	1175	401.2	402.3
1096	421.1	422.1	1136	395.2	396.4	1176	368.2	369.2
1097	421.2	422.3	1137	394.2	395.4	1177	433.2	434.3
1098	375.1	376.2	1138	395.2	396.4	1178	375.2	376.4
1099	361.1	362.2	1139	409.2	410.3	1179	415.2	416.4
1100	325.1	326.1	1140	375.2	376.4	1180	483.2	484.4
1101	365.2	366.2	1141	376.2	377.4	1181	389.2	390.4
1102	353.2	354.2	1142	390.2	391.4	1182	380.2	381.3
1103	422.2	423.0	1143	397.2	398.4	1183	366.2	367.2
1104	408.2	409.2	1144	413.1	414.3	1184	361.2	362.3
1105	396.2	397.0	1145	393.2	394.4	1185	347.2	348.3
1106	409.2	410.0	1146	393.2	394.4	1186	387.2	388.3
1107	410.2	411.0	1147	397.2	398.4	1187	345.2	346.2
1108	365.2	366.2	1148	393.2	394.4	1188	347.2	348.3
1109	351.1	352.1	1149	397.2	398.4	1189	333.2	334.2
1110	364.2	365.2	1150	393.2	394.4	1190	373.2	374.3
1111	378.2	379.3	1151	407.2	408.4	1191	331.2	332.2
1112	378.2	379.3	1152	411.2	412.4	1192	399.2	400.2

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
1113	387.2	388.3	1153	407.2	408.4	1193	412.2	413.2
1114	401.2	402.3	1154	411.2	412.4	1194	413.2	414.3
1115	401.2	402.2	1155	407.2	408.4	1195	360.2	361.0
1116	346.2	347.1	1156	411.2	412.4	1196	346.2	347.0
1117	388.2	389.2	1157	394.2	395.3	1197	381.2	382.2
1118	346.2	347.3	1158	393.2	394.3	1198	373.2	374.2
1119	388.2	389.3	1159	373.2	374.3	1199	374.2	375.2
1120	392.2	393.2	1160	380.2	381.3	1200	389.2	390.2

Таблица 2-11

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
1201	380.2	381.1	1241	401.2	402.4	1281	361.2	362.2
1202	395.2	396.2	1242	418.2	419.4	1282	400.2	401.5
1203	394.2	395.2	1243	416.2	417.4	1283	384.1	385.4
1204	414.2	415.3	1244	402.2	403.4	1284	416.2	417.4
1205	381.2	382.1	1245	407.2	408.3	1285	403.2	404.2
1206	375.2	376.2	1246	405.2	406.4	1286	395.1	396.2
1207	389.2	390.2	1247	391.2	392.4	1287	384.1	385.2
1208	388.2	389.2	1248	432.2	433.2	1288	382.2	383.3
1209	347.2	348.1	1249	430.2	431.3	1289	383.1	384.2
1210	373.2	374.2	1250	416.2	417.4	1290	405.1	406.3
1211	387.2	388.2	1251	421.2	422.4	1291	391.1	392.2
1212	386.2	387.2	1252	419.2	420.3	1292	405.1	406.2
1213	387.2	388.2	1253	405.2	406.4	1293	391.1	392.3
1214	395.2	396.3	1254	433.2	434.3			
1215	394.2	395.3	1255	431.2	432.4			
1216	361.2	363.3	1256	417.2	418.4			
1217	360.2	361.2	1257	419.2	420.3			
1218	401.2	402.4	1258	417.2	418.3			
1219	400.2	401.4	1259	403.2	404.3			
1220	374.2	375.0	1260	432.2	433.2			
1221	352.2	353.0	1261	418.2	419.2			
1222	353.2	354.1	1262	403.2	404.2			
1223	339.2	340.0	1263	377.1	378.3			
1224	367.2	368.3	1264	388.1	389.2			
1225	353.2	354.3	1265	389.1	390.2			
1226	427.2	428.5	1266	362.1	363.2			
1227	439.2	440.5	1267	363.1	364.2			

Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺	Соед-е	Точная масса	Набл. MS (M+H) ⁺
1228	425.2	426.2	1268	403.2	404.2			
1229	395.2	396.3	1269	409.1	410.1			
1230	425.2	426.3	1270	423.1	424.2			
1231	409.2	410.3	1271	411.1	412.2			
1232	416.1	417.2	1272	377.1	378.2			
1233	375.2	376.4	1273	391.2	392.3			
1234	376.2	377.2	1274	440.1	441.3			
1235	390.2	391.1	1275	426.1	427.2			
1236	404.2	405.2	1276	433.2	434.3			
1237	429.2	430.2	1277	396.2	397.2			
1238	433.2	434.1	1278	382.2	383.2			
1239	417.2	418.4	1279	396.2	397.4			
1240	415.2	416.4	1280	397.2	398.3			

Пример 46

Определение ингибирующей активности в отношении TRPC6 канала (1)
(Соединения 1-1293)

Для определения ингибирующей активности соединений в отношении TRPC6 канала проводили исследование с помощью набора FLIPR(R) Calcium 5 Assay Kit (Molecular Devices) согласно описанной ниже методике. Клетки, устойчиво экспрессирующие человеческий TRPC6, высевали в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном с плотностью 5×10^3 /лунку и выращивали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 24 часов. После этого добавляли в каждую лунку 25 мкл непромывающего раствора красителя (Non Wash Dye Solution), приготовленного с применением Компонента А, 20 mM HEPES-NBSS и 250 mM пробенецида, которые все входят в упомянутый набор, и планшет инкубировали 30 минут. Добавляли 12.5 мкл раствора соединения в каждую лунку, измеряя флуоресценцию с помощью FLIPR tetra. Через 20 минут добавляли 12.5 мкл раствора 1-олеоил-2-ацетилглицерина (OAG) в финальной концентрации 30 мкМ. Разницу между минимальной интенсивностью флуоресценции перед добавлением соединения и максимальной интенсивностью флуоресценции после добавления OAG определяли как сигнал. Вычисляли коэффициент ингибирования, принимая средний сигнал для лунок без соединения за коэффициент ингибирования 0%, а средний сигнал для лунок без соединения и OAG за коэффициент ингибирования 100%. Вычисленный коэффициент ингибирования анализировали методом четырехпараметрической логистической регрессии, вычисляя коэффициент ингибирования как обратный логарифм

эффективной концентрации, дающей коэффициент ингибирования 50% (pIC_{50}). Полученные результаты приведены ниже в Таблице 3. Интенсивность обозначали следующими символами (+, ++, +++).

+: $pIC_{50} < 6.0$

++: $6.0 \leq pIC_{50} < 8.0$

+++ : $8.0 \leq pIC_{50}$

Пример 47

Определение ингибирующей активности в отношении TRPC6 канала (2)
(Соединения 1293 - 1405)

Активность ингибитора TRPC6 определяли путем стимулирования клеток HEK293, в которые был устойчиво введен человеческий TRPC6, добавлением OAG (1-олеоил-2-ацетил-sn-глицерин, Millipore Sigma, 06754), используя систему FLIPR tetra. Клетки выращивали во влажной среде при 37°C и 5% CO₂, используя среду DMEM (среда Игла в модификации Дульбекко) с высоким содержанием глюкозы, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки, 1 × PSGlu (пенициллин-стрептомицин глютамин), 1 × NEAA (заменяемая аминокислота), пируват натрия и 200 мкг/мл гигромицина. Клетки выращивали до конфлюентности 70-90% и, после удаления среды, осторожно промывали два раза PBS (фосфатно-солевым буфером), не содержащим кальция и магния. Затем клетки инкубировали при 37°C в течение 5 минут после добавления трипсина (3 мл), отслаивали постукиванием колбы по основанию ладони, добавляли 7 мл среды для выращивания для инактивации трипсина, и затем клетки заново суспендировали. Обычно клетки разделяли каждые 2-3 дня до плотности клеток 1/5. За день до исследования клетки высевали в покрытый поли-D-лизин (PDL) 384-луночный микропланшет с помощью многоканальной или многоточечной пипетки с плотностью клеток $1.0-1.5 \times 10^4$ клеток/25 мкл лунку. После выращивания в течение ночи в PDL-покрытом 384-луночном планшете Blackwell, добавляли к клеткам флуоресцентный буферный краситель, и клетки выращивали при комнатной температуре 90-120 минут. Для приготовления 10 мл флуоресцентного буферного красителя смешивали 9 мл буфера для проведения анализа, 1 мл 10 × PBX усилителя сигнала и 10 мкл кальциевого индикатора. К клеткам добавляли тестируемые соединения в каждой концентрации за 25 минут до стимулирования OAG агонистом TRPC6. Раствор OAG готовили добавлением OAG в буфер для проведения анализа (основа Ca раствора Рингера: 10 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфокислота), 4 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH = 7.2 (25°C) + 0.1% BSA + 2 mM CaCl₂), получая концентрацию OAG 0.2 mM/2% ДМСО. Финальная концентрация

OAG, добавленного к клеткам, составляла 50 мкМ/0.5% ДМСО. Добавляли 12.5 мкл раствора OAG и измеряли активацию TRPC6 канала, используя систему FLIPR tetra и оценивая изменение внутриклеточного уровня кальция как показатель. Окно в 180 секунд определяли как фоновый сигнал, и вычитанием фонового сигнала из зарегистрированного в эксперименте сигнала получали сигнал пика флуоресценции. Каждый пик флуоресценции стандартизировали, принимая OAG-индуцированный сигнал и буфер-индуцированный сигнал за 100% и 0%, соответственно. Коэффициент ингибирования, полученный по графику сигнала пика после добавления соединений в каждой концентрации, анализировали методом четырехпараметрической логистической регрессии, количественно вычисляя коэффициент ингибирования как обратный логарифм эффективной концентрации, дающей коэффициент ингибирования 50% (pIC₅₀). Полученные результаты приведены ниже в Таблице 3. Интенсивность обозначали символами (+, ++, +++), значение которых было указано выше.

Таблица 3-1

Соед.	Ингиб. актив-ность								
1	++	41	+	81	+	121	+	161	+++
2	+++	42	+	82	+++	122	++	162	+++
3	++	43	++	83	+	123	++	163	++
4	+	44	+	84	++	124	++	164	+++
5	+	45	++	85	++	125	++	165	++
6	+++	46	+++	86	++	126	+	166	++
7	+++	47	++	87	+	127	+	167	++
8	+	48	++	88	+	128	+	168	++
9	+++	49	++	89	+	129	+	169	+
10	+	50	+++	90	++	130	+++	170	+++
11	+++	51	+	91	+	131	+	171	+++
12	+	52	++	92	+	132	++	172	+++
13	++	53	++	93	+++	133	+++	173	+++
14	+	54	+	94	+	134	++	174	+++
15	++	55	+	95	+	135	+	175	+++
16	++	56	+	96	+	136	++	176	+++
17	+++	57	+	97	+	137	+++	177	+++
18	++	58	++	98	+	138	+++	178	++
19	++	59	++	99	+	139	++	179	+++
20	++	60	++	100	+++	140	++	180	+++
21	+++	61	+	101	+++	141	++	181	++

Соед.	Ингиб. актив-ность								
22	++	62	+++	102	++	142	++	182	+++
23	++	63	+	103	++	143	+	183	+++
24	++	64	+	104	+	144	++	184	++
25	+++	65	+++	105	+	145	++	185	+++
26	+++	66	+++	106	+	146	+	186	+++
27	++	67	++	107	++	147	++	187	+++
28	++	68	++	108	++	148	++	188	+
29	++	69	+++	109	+	149	+++	189	+
30	+++	70	+++	110	+	150	+++	190	++
31	++	71	++	111	++	151	++	191	+
32	+++	72	++	112	+++	152	++	192	++
33	+++	73	++	113	+++	153	+++	193	+
34	++	74	++	114	++	154	++	194	+
35	++	75	++	115	+++	155	++	195	++
36	++	76	+	116	++	156	++	196	++
37	+	77	+	117	++	157	+++	197	+++
38	+	78	++	118	++	158	++	198	+++
39	+	79	+	119	+	159	+++	199	+++
40	+	80	+	120	+++	160	+++	200	+

Таблица 3-2

Соед.	Ингиб. актив-ность								
201	+	241	+++	281	+	321	+++	361	+++
202	+++	242	+	282	++	322	++	362	+++
203	++	243	+	283	++	323	++	363	+++
204	+++	244	++	284	++	324	+++	364	+++
205	+++	245	++	285	+++	325	+++	365	+++
206	+++	246	+++	286	++	326	+++	366	+++
207	++	247	+++	287	+++	327	+++	367	+++
208	+	248	+++	288	+++	328	+++	368	++
209	+	249	+++	289	+++	329	+++	369	++
210	+	250	+++	290	++	330	+	370	+++
211	+++	251	+	291	+	331	++	371	+++
212	+++	252	+	292	++	332	++	372	+++
213	+++	253	+++	293	+++	333	+++	373	+++
214	++	254	+++	294	+++	334	+++	374	+++

Соед.	Ингиб. актив-ность								
215	+++	255	++	295	+++	335	+++	375	+++
216	++	256	++	296	+++	336	+++	376	+++
217	+	257	++	297	++	337	+++	377	++
218	+	258	+++	298	++	338	+++	378	+++
219	++	259	++	299	+++	339	++	379	+++
220	+	260	+++	300	++	340	++	380	++
221	++	261	+++	301	+++	341	+++	381	+++
222	++	262	+++	302	++	342	++	382	+++
223	++	263	++	303	++	343	++	383	+++
224	++	264	+++	304	+	344	+++	384	+++
225	+++	265	++	305	++	345	++	385	++
226	+++	266	+++	306	+++	346	+++	386	++
227	+++	267	+++	307	++	347	+	387	++
228	+++	268	++	308	++	348	+++	388	+++
229	+++	269	++	309	++	349	+	389	++
230	+++	270	++	310	+++	350	++	390	+++
231	+++	271	++	311	+	351	++	391	+++
232	+++	272	+++	312	+++	352	++	392	+++
233	+++	273	+++	313	+++	353	++	393	+++
234	+	274	+++	314	+++	354	++	394	+++
235	++	275	+++	315	+++	355	+	395	++
236	++	276	+++	316	+	356	++	396	+++
237	+++	277	+++	317	+++	357	++	397	++
238	+++	278	+++	318	+++	358	++	398	+++
239	+	279	+	319	+++	359	++	399	+++
240	++	280	++	320	+++	360	+++	400	++

Таблица 3-3

Соед.	Ингиб. актив-ность								
401	+++	441	+++	481	+	521	+++	561	++
402	+++	442	++	482	+++	522	+++	562	+++
403	+++	443	++	483	+++	523	++	563	+
404	+++	444	+++	484	+++	524	++	564	++
405	+++	445	+++	485	+++	525	+++	565	+
406	+++	446	+++	486	+	526	+++	566	++
407	+++	447	+++	487	+	527	+++	567	++

Соед.	Ингиб. актив- ность								
408	++	448	+++	488	+	528	++	568	+
409	++	449	+	489	+	529	+++	569	+
410	++	450	+	490	+	530	+++	570	++
411	++	451	+	491	++	531	+++	571	+
412	++	452	+	492	++	532	+++	572	++
413	+++	453	+	493	+++	533	+	573	++
414	+	454	+++	494	++	534	++	574	++
415	+	455	+	495	++	535	+	575	+++
416	+	456	+	496	+++	536	+++	576	+
417	+	457	+	497	+	537	+	577	++
418	++	458	+++	498	+++	538	++	578	++
419	+	459	+++	499	+++	539	++	579	++
420	++	460	+	500	+++	540	+	580	++
421	++	461	+++	501	+++	541	+++	581	+
422	++	462	+	502	+++	542	+++	582	+
423	++	463	+	503	+++	543	+++	583	+
424	+	464	+	504	+	544	+++	584	+
425	+	465	+	505	+++	545	++	585	+
426	+++	466	+	506	+++	546	++	586	+
427	++	467	+++	507	+++	547	++	587	+++
428	++	468	+	508	+++	548	+	588	++
429	+++	469	+++	509	+++	549	++	589	++
430	+++	470	+++	510	+++	550	+++	590	+
431	++	471	+++	511	+	551	++	591	+
432	+++	472	++	512	++	552	+	592	+++
433	++	473	++	513	++	553	+	593	+
434	+++	474	+	514	++	554	+	594	+
435	+	475	+	515	++	555	+	595	++
436	+	476	++	516	+	556	++	596	++
437	++	477	+++	517	+++	557	++	597	++
438	++	478	++	518	++	558	++	598	++
439	+++	479	+	519	++	559	++	599	+++
440	+++	480	+	520	++	560	++	600	++

Таблица 3-4

Соед.	Ингиб. актив-ность								
601	++	641	++	681	+	721	+	761	+
602	++	642	+++	682	++	722	++	762	+
603	++	643	++	683	+	723	++	763	+
604	+++	644	+++	684	+	724	+++	764	++
605	++	645	++	685	+	725	+	765	+++
606	++	646	++	686	+	726	++	766	+
607	+	647	+	687	+	727	++	767	+++
608	+	648	+	688	++	728	++	768	+++
609	+++	649	++	689	++	729	++	769	+++
610	+++	650	++	690	++	730	++	770	+++
611	+	651	+++	691	+++	731	+	771	++
612	+	652	+++	692	+	732	++	772	+++
613	++	653	++	693	++	733	+	773	+++
614	+	654	+	694	++	734	+++	774	+++
615	+	655	+++	695	+++	735	+++	775	+++
616	++	656	+++	696	+++	736	++	776	+
617	++	657	+++	697	+++	737	+++	777	+
618	++	658	++	698	++	738	++	778	+
619	+++	659	++	699	+	739	++	779	+
620	++	660	+	700	+	740	+	780	+
621	+++	661	+	701	+++	741	++	781	+
622	+++	662	++	702	+++	742	+++	782	+
623	+++	663	++	703	++	743	+++	783	+
624	+++	664	++	704	+++	744	++	784	+
625	+++	665	+	705	++	745	+	785	++
626	+++	666	+	706	+++	746	+	786	+++
627	+++	667	++	707	++	747	+	787	+++
628	+++	668	+++	708	+++	748	+++	788	+
629	+++	669	++	709	++	749	++	789	++
630	++	670	+++	710	++	750	++	790	++
631	++	671	+++	711	+++	751	+	791	++
632	++	672	+++	712	++	752	++	792	++
633	++	673	+	713	++	753	+	793	+
634	+++	674	++	714	+++	754	+++	794	++
635	+	675	++	715	+++	755	++	795	+++
636	+	676	+	716	++	756	+	796	++

Соед.	Ингиб. актив-ность								
637	+++	677	+	717	++	757	+	797	+
638	++	678	+	718	+++	758	+++	798	++
639	+	679	+	719	++	759	+++	799	+++
640	++	680	+	720	+	760	+++	800	++

Таблица 3-5

Соед.	Ингиб. актив-ность								
801	+++	841	+	881	+	921	+	961	+
802	+++	842	+++	882	+	922	+	962	++
803	+++	843	+	883	++	923	++	963	+++
804	++	844	+	884	++	924	++	964	++
805	++	845	+	885	+	925	+	965	++
806	++	846	++	886	+	926	+	966	+++
807	++	847	+	887	++	927	++	967	++
808	+++	848	+++	888	++	928	++	968	+++
809	+++	849	+++	889	+	929	+	969	+++
810	+++	850	+++	890	++	930	++	970	+
811	+++	851	+	891	++	931	++	971	+
812	+++	852	+	892	++	932	+++	972	+++
813	+	853	++	893	+	933	+	973	++
814	+	854	+++	894	+	934	++	974	++
815	++	855	++	895	+	935	+++	975	+++
816	+	856	+++	896	++	936	++	976	++
817	+	857	+++	897	+	937	+++	977	+++
818	++	858	++	898	+	938	++	978	+++
819	++	859	+++	899	++	939	++	979	+++
820	+	860	+++	900	+++	940	+	980	+++
821	++	861	+++	901	+	941	+	981	++
822	+++	862	++	902	++	942	+	982	++
823	+++	863	+	903	+++	943	+	983	+++
824	++	864	++	904	+++	944	++	984	++
825	++	865	+	905	+++	945	+++	985	+++
826	+++	866	+++	906	+++	946	++	986	++
827	+++	867	+	907	+++	947	+	987	+++
828	+++	868	++	908	+++	948	+++	988	+++
829	++	869	+	909	+++	949	+++	989	+++

Соед.	Ингиб. актив-ность								
830	++	870	++	910	+++	950	+++	990	+++
831	+	871	+	911	++	951	+++	991	+++
832	+++	872	+++	912	+++	952	+++	992	+++
833	+++	873	+++	913	+++	953	+++	993	++
834	+++	874	+++	914	+++	954	++	994	++
835	+++	875	+++	915	+++	955	+++	995	++
836	++	876	+++	916	+++	956	++	996	+++
837	++	877	+++	917	++	957	+++	997	++
838	++	878	+++	918	+	958	+++	998	++
839	+	879	+	919	++	959	++	999	++
840	+	880	++	920	+	960	++	1000	+++

Таблица 3-6

Соед.	Ингиб. актив-ность								
1001	+++	1041	++	1081	++	1121	+	1161	++
1002	+	1042	+++	1082	+	1122	+	1162	++
1003	++	1043	+++	1083	++	1123	+	1163	++
1004	++	1044	+++	1084	++	1124	+	1164	++
1005	+	1045	+++	1085	++	1125	+	1165	+
1006	++	1046	+++	1086	+++	1126	+	1166	+
1007	++	1047	+++	1087	+++	1127	+	1167	+++
1008	++	1048	+++	1088	++	1128	+	1168	++
1009	++	1049	+++	1089	++	1129	+++	1169	+
1010	+++	1050	++	1090	+	1130	+++	1170	+
1011	+++	1051	+++	1091	++	1131	+++	1171	++
1012	+++	1052	++	1092	++	1132	++	1172	++
1013	+++	1053	+	1093	+	1133	+	1173	+++
1014	+++	1054	+++	1094	++	1134	+	1174	++
1015	++	1055	+	1095	+	1135	+++	1175	+
1016	++	1056	++	1096	++	1136	+	1176	++
1017	+++	1057	+++	1097	+++	1137	+++	1177	+
1018	+++	1058	+++	1098	+	1138	++	1178	+
1019	++	1059	+++	1099	+	1139	++	1179	+
1020	++	1060	+++	1100	+	1140	++	1180	+
1021	++	1061	+++	1101	++	1141	++	1181	+
1022	+	1062	+++	1102	++	1142	++	1182	+

Соед.	Ингиб. актив-ность								
1023	++	1063	+++	1103	++	1143	+++	1183	+
1024	++	1064	++	1104	+	1144	+++	1184	+++
1025	+++	1065	+++	1105	++	1145	+++	1185	+++
1026	+++	1066	+++	1106	+++	1146	++	1186	+++
1027	+++	1067	+	1107	+++	1147	+++	1187	+++
1028	+++	1068	++	1108	++	1148	+++	1188	++
1029	+++	1069	+	1109	++	1149	+++	1189	++
1030	+++	1070	+	1110	+++	1150	+++	1190	++
1031	+++	1071	+++	1111	++	1151	+++	1191	++
1032	+++	1072	+++	1112	+	1152	+++	1192	+
1033	+++	1073	+++	1113	+	1153	+++	1193	++
1034	++	1074	+++	1114	+	1154	+++	1194	+
1035	+++	1075	+++	1115	+	1155	+++	1195	+++
1036	+	1076	+++	1116	+	1156	+++	1196	++
1037	+++	1077	+++	1117	++	1157	++	1197	++
1038	++	1078	+++	1118	+	1158	+	1198	++
1039	++	1079	+++	1119	++	1159	++	1199	+++
1040	++	1080	+++	1120	+++	1160	+	1200	++

Таблица 3-7

Соед.	Ингиб. актив-ность								
1201	++	1242	++	1283	+	1324	+++	1365	+
1202	+++	1243	+++	1284	++	1325	+++	1366	+++
1203	+++	1244	+++	1285	+	1326	++	1367	+++
1204	++	1245	++	1286	+	1327	++	1368	+++
1205	+++	1246	++	1287	+	1328	++	1369	+++
1206	+++	1247	++	1288	+	1329	+	1370	++
1207	+++	1248	++	1289	+	1330	+++	1371	+++
1208	+++	1249	+++	1290	++	1331	+	1372	+
1209	++	1250	++	1291	+	1332	+	1373	+++
1210	+++	1251	++	1292	++	1333	++	1374	++
1211	+++	1252	++	1293	++	1334	+++	1375	++
1212	+++	1253	++	1294	+	1335	+++	1376	++
1213	++	1254	++	1295	+++	1336	++	1377	++
1214	+++	1255	+++	1296	+++	1337	+++	1378	++
1215	+++	1256	++	1297	++	1338	+++	1379	+

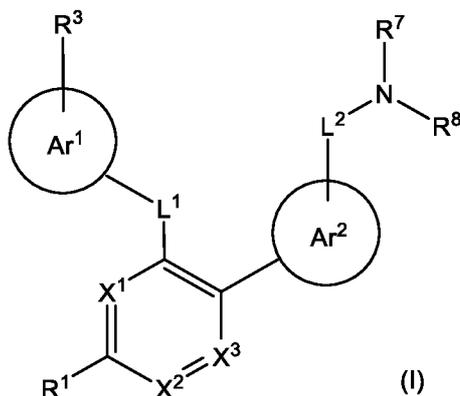
Соед.	Ингиб. актив-ность								
1216	++	1257	++	1298	++	1339	+++	1380	+++
1217	+++	1258	+++	1299	+++	1340	+++	1381	+
1218	+++	1259	+++	1300	+++	1341	++	1382	++
1219	+++	1260	++	1301	+++	1342	++	1383	++
1220	+	1261	+	1302	+++	1343	++	1384	++
1221	++	1262	+	1303	+	1344	+	1385	++
1222	++	1263	+	1304	+++	1345	++	1386	++
1223	+	1264	++	1305	++	1346	+++	1387	+++
1224	++	1265	++	1306	+++	1347	++	1388	++
1225	++	1266	++	1307	+	1348	+++	1389	++
1226	++	1267	+	1308	++	1349	++	1390	++
1227	++	1268	++	1309	++	1350	+++	1391	++
1228	++	1269	+	1310	++	1351	+	1392	+
1229	++	1270	++	1311	++	1352	++	1393	++
1230	+	1271	+	1312	+++	1353	++	1394	++
1231	++	1272	++	1313	++	1354	+++	1395	+++
1232	+	1273	++	1314	++	1355	++	1396	++
1233	+++	1274	++	1315	++	1356	++	1397	++
1234	+++	1275	+	1316	+++	1357	+++	1398	+++
1235	++	1276	+	1317	+++	1358	++	1399	+
1236	++	1277	++	1318	++	1359	++	1400	++
1237	+++	1278	++	1319	++	1360	+++	1401	++
1238	+	1279	+++	1320	++	1361	+++	1402	++
1239	+++	1280	+++	1321	++	1362	++	1403	++
1240	+++	1281	++	1322	+++	1363	+	1404	+++
1241	+++	1282	++	1323	+++	1364	+	1405	+

Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве фармацевтического продукта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

X¹, X² и X³ независимо представляют собой CH, N или CY;

По меньшей мере один из X¹, X² и X³ представляет собой CH или CY;

Y представляет собой атом галогена или C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R¹ представляет собой циано-группу, атом фтора или атом хлора;

L¹ представляет собой -O-, -S-, -SO-, -CH(R¹¹)-, -C(=CH₂)-, -CO-, 1,1-циклопропилиденовую группу или -NR¹²-;

R¹¹ представляет собой атом водорода, гидрокси-группу, C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена или C₁₋₃ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 2 циано-группами;

R¹² представляет собой атом водорода или C₁₋₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

Ar¹ представляет собой азот-содержащее гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 3 заместителями R²;

R² независимо представляет собой атом галогена, циано-группу или C₁₋₄ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R³ представляет собой атом водорода, атом галогена, amino-группу, циано-группу, карбокси-группу, (C₁₋₃ алкилкарбонил)амино-группу, (C₁₋₆ алкиламино)карбонильную группу, ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбонильную группу, (C₁₋₃ алкокси)карбонильную группу, (C₃₋₈ циклоалкил)амино-группу, (C₃₋₈ гетероциклоалкил)амино-группу, C₃₋₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C₃₋₈ циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R³¹, C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R³¹, C₁₋₆ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R³¹, ди(C₁₋₆ алкил)амино-группу,

необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C_{1-6} алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} ;

R^{31} независимо представляет собой атом галогена, гидрокси-группу, циклопропилиденовую группу, C_{3-8} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, оксетанилиденовую группу, C_{1-4} алкокси-группу или 3-8-членную циклоалкилокси-группу;

R^{32} независимо представляет собой атом галогена, гидрокси-группу, ацетиламино-группу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу, циано-группу, карбокси-группу, (C_{1-3} алкокси)карбонильную группу, (C_{1-3} алкил)сульфонильную группу, карбоксамидную группу или бензилокси-группу;

когда R^2 и R^3 соединены с атомами, являющимися соседними в Ar^1 , R^2 и R^3 могут быть связаны через простую связь или -O- с образованием 5-7-членного кольца вместе с атомами из Ar^1 , с которыми они соединены;

Ar^2 представляет собой арильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 , или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1 - 4 заместителями R^4 ;

R^4 независимо представляет собой атом галогена, гидрокси-группу, карбокси-группу, циано-группу, цианометильную группу, амино-группу, ди(C_{1-3} алкил)амино-группу, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или C_{1-3} алкокси-группу;

L^2 представляет собой простую связь, C_{1-6} алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , C_{3-8} циклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} , или 4-8-членную гетероциклоалкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 3 заместителями R^{21} ;

L^2 может быть связан по любому положению с Ar^2 или $-NR^7R^8$, которые расположены на любом из его концов;

один sp^3 атом углерода в любом положении L^2 может быть заменен на -O- или $-NR^{22}$ -;

R^{21} независимо представляет собой атом галогена, гидрокси-группу, оксо-группу, циано-группу, 1,1-циклопропилиденовую группу, оксетанилиденовую группу, карбокси-

группу, карбоксамидную группу, C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{3-8} циклоалкильную группу, C_{1-6} алкокси-группу, $(C_{1-3}$ алкокси) C_{1-3} алкильную группу, $(C_{1-3}$ алкокси) C_{1-3} алкокси-группу, (гидрокси) C_{1-6} алкильную группу, (карбоксо) C_{1-3} алкильную группу, (карбоксо) C_{1-3} алкокси-группу, $(C_{1-3}$ алкокси)карбонильную группу, $(C_{1-3}$ алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу, $(C_{1-6}$ алкиламино)карбонильную группу, ди(C_{1-3} алкил) аминокарбонильную группу, фенильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, или фенокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена;

R^{22} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

L^2 и R^7 могут быть связаны через простую связь, -O-, -S(=O)_n- или -NR²³-, с образованием 4-8-членного кольца, содержащего атом азота, к которому L^2 и R^7 присоединены, и данное кольцо необязательно замещено 1 - 3 атомами галогена или 1 - 2 гидроксо-группами;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R^{23} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

когда L^2 и R^4 соединены с атомами, являющимися соседними в Ag^2 , они могут быть соединены через простую связь или -O- с образованием 5-8-членного кольца вместе с атомами из Ag^2 , с которыми они соединены;

R^7 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу;

R^7 и атом в Ag^2 могут быть связаны через простую связь с образованием 5-8-членного кольца;

R^8 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, адамантильную группу, C_{1-6} циклоалкильную группу, цианометильную группу, оксетанильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино)карбонилметильную группу, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилметильную группу, $(C_{1-3}$ алкиламино) C_{1-8} алкильную группу, ди(C_{1-3} алкил)амино C_{1-8} алкильную группу, (гидрокси) C_{1-8} алкильную группу, (карбоксо) C_{1-3} алкильную группу, $(C_{1-3}$ алкоксикарбонил) C_{1-3} алкильную группу или $(C_{1-3}$ алкокси) C_{1-3} алкильную группу;

R^7 и R^8 могут быть соединены между собой через простую связь, -O-, -S(=O)_m- или -NR⁴¹- с образованием 3-8-членного кольца, и кроме того, данное кольцо может быть необязательно замещено амино-группой, оксо-группой или C_{1-3} алкильной группой;

m представляет собой целое число от 0 до 2;

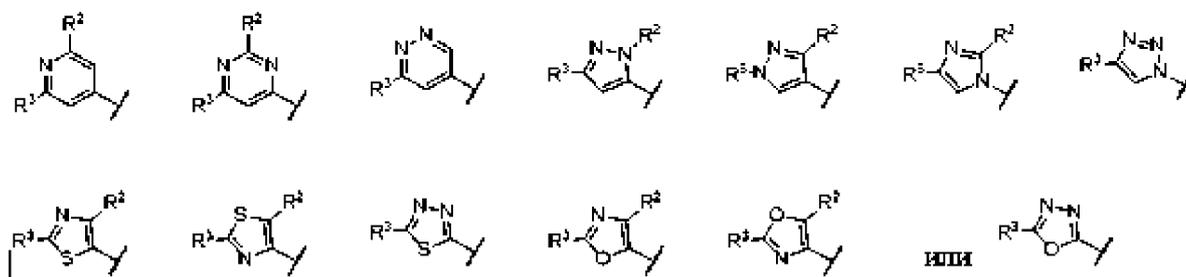
R^{41} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкильную группу.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой СН.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой циано-группу.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом фтора.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где азот-содержащее гетероарильное кольцо Ar^1 представляет собой одну из следующих групп:



6. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -O-.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -CO-.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой -CH₂-.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метильную группу.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C₃₋₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилокси-группу, C₃₋₈ циклоалкилокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , C₁₋₆ алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , ди(C₁₋₆ алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , (C₁₋₆ алкил)амино-группу, необязательно замещенную 1 - 6 заместителями R^{31} , 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , арильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} , или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1 - 4 заместителями R^{32} .

11. Соединение по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{31} представляет собой атом галогена, циклопропилиденовую группу или C_{1-4} алкокси-группу.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{32} представляет собой атом галогена, C_{1-3} алкильную группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, C_{1-3} алкокси-группу, необязательно замещенную 1 - 3 атомами галогена, оксо-группу или циано-группу.

13. Соединение по любому из пп. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероарильное кольцо Ar^2 представляет собой



14. Соединение по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, необязательно замещенную 1 - 2 заместителями R^{21} .

15. Соединение по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой $-CH_2-$.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

17. Соединение по любому из пп. 1 - 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой атом водорода.

18. Соединение по любому из пп. 1 - 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой атом водорода.

19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) выбрано из приведенных ниже соединений (1) - (150):

(1) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил

(2) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(3) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(4) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (5) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(4-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (6) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (7) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (8) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(2-метилпропил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (9) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (10) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (11) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (12) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (13) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (14) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (15) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (16) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (17) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (18) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (19) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклобутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (20) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (21) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

- (22) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(6-фенилпиридазин-4-ил)оксибензонитрил
- (23) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (24) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (25) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (26) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (27) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(2-цианофенил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (28) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2,5-диметилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (29) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-фенилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (30) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (31) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (32) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (33) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (34) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (35) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (36) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (37) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (38) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил

- (39) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (40) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (41) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (42) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (43) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиридин-4-ил)оксибензонитрил
- (44) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (45) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (46) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-циклопентил-2-метилпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (47) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (48) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(3-фторфенил)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (49) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2S)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (50) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (51) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-[(2R)-2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (52) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (53) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
- (54) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
- (55) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-4-ил]оксибензонитрил

- (56) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (57) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(пропан-2-иламино)пиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (58) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (59) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (60) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (61) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (62) 4-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (63) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (64) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-пиридин-2-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил
- (65) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (66) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (67) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил
- (68) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (69) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (70) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (71) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (72) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил)оксибензонитрил

(73) 4-[5-(аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-пирролидин-1-илпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(74) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(75) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(76) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(6-пиперидин-1-илпиридазин-4-ил)оксибензонитрил

(77) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]бензонитрил

(78) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

(79) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2-метилпропил)амино] пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(80) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[циклопропилметил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

(81) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(82) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксибензонитрил

(83) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(пропан-2-ил)амино]пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(84) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(метил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил

(85) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино] пиразол-3-ил]оксибензонитрил

(86) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил

(87) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил

(88) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил

(89) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (90) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (91) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (92) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (93) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-метилпиридин-4-ил]оксибензонитрил
- (94) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил
- (95) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(3-метил-1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил
- (96) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (97) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[этил(пропан-2-ил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (98) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-(2-метилпропокси)пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (99) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[6-(диэтиламино)-2-метилпиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (100) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (101) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (102) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-6-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]оксибензонитрил
- (103) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,5-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (104) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (105) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (106) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил

- (107) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (108) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-ил)оксибензонитрил
- (109) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2,2-диметилпропил)-3-метилпиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (110) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (111) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[3-этил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (112) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксибензонитрил
- (113) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (114) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[2-метил-5-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)пиразол-3-ил]оксибензонитрил
- (115) 2-[2-[4-фтор-2-[3-метил-1-(2-метилпропил)пиразол-4-ил]оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
- (116) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
- (117) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
- (118) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пиридин-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
- (119) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанамин
- (120) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанамин
- (121) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
- (122) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N,1-диметилпиразол-3-амин
- (123) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин

- (124) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N-(2,2-дифторэтил)-N-этил-1-метилпиразол-3-амин
- (125) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N-диэтил-1-метилпиразол-3-амин
- (126) 5-[2-[5-(2-аминоэтил)пиридин-2-ил]-5-фторфенокси]-N,N,1-триметилпиразол-3-амин
- (127) 2-[6-[4-фтор-2-[2-метил-5-(оксан-4-ил)пиразол-3-ил]оксифенил]пиридин-3-ил]этанаминамин
- (128) [2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]метанаминамин
- (129) 2-[2-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиримидин-5-ил]этанаминамин
- (130) 2-[6-[4-фтор-2-(2-метил-5-пропан-2-илпиразол-3-ил)оксифенил]пиридин-3-ил]этанаминамин
- (131) 2-[6-[2-(5-циклопропил-2-метилпиразол-3-ил)окси-4-фторфенил]пиридин-3-ил]этанаминамин
- (132) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (133) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-этил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (134) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (135) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (136) 4-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-3-(2-метил-5-морфолин-4-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (137) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (138) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(5-трет-бутил-2-метилпиразол-3-карбонил)бензонитрил
- (139) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил
- (140) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(1-пиридин-2-илпиразол-4-карбонил)бензонитрил

(141) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-6-морфолин-4-илпиридин-4-карбонил)бензонитрил

(142) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

(143) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диметиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

(144) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-(диэтиламино)-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

(145) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

(146) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пиперидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

(147) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

(148) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-(2-метил-5-пирролидин-1-илпиразол-3-карбонил)бензонитрил

(149) 4-[5-(2-аминоэтил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил

(150) 4-[5-(аминометил)пиримидин-2-ил]-3-[5-[2,2-дифторэтил(этил)амино]-2-метилпиразол-3-карбонил]бензонитрил.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении TRPC6 канала, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Терапевтическое или профилактическое средство против нефротического синдрома мембранозной нефропатии, острой почечной недостаточности, сепсиса, хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, легочной гипертензии, острого повреждения легких, сердечной недостаточности, злокачественной опухоли или мышечной дистрофии, содержащее соединение по любому из пп. 1 - 19 или его фармацевтически приемлемую соль.