

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043353**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.17

(21) Номер заявки
201992083

(22) Дата подачи заявки
2018.03.15

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ СОМАТОСТАТИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/472,480**

(32) **2017.03.16**

(33) **US**

(43) **2020.03.18**

(86) **PCT/US2018/022665**

(87) **WO 2018/170284 2018.09.20**

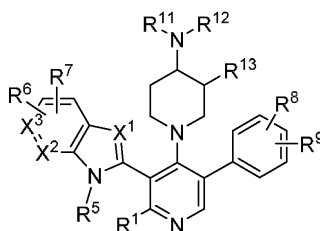
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Хан Сангдон, Ким Сан Хи, Чжу
Юньфэй (US)**

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

(56) US-A1-20150232478
ORTIZ-MARCIALES, M. et al.,
"CATALYTIC ENANTIOSELECTIVE BORANE
REDUCTION OF BENZYL OXIMES:
PREPARATION OF (S)-1-PYRIDIN-3-YL-
ETHYLAMINE BIS HYDROCHLORIDE" Org.
Synth., 2010, Vol. 87, pages 36-52 See pages 36, 45.
US-A1-20060281764
US-A1-20110059971
WO-A2-2011027249

(57) В настоящем изобретении описываются соединения формулы (III), которые являются модуляторами соматостатина, фармацевтические композиции и применение таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, при которых будет полезно модулирование активности соматостатина.



Формула (III)

B1**043353****043353****B1**

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным №62/472480, поданной 16 марта 2017 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Заявление о финансировании исследования из федерального бюджета

Настоящее изобретение было выполнено с частичной поддержкой правительства Соединенных Штатов Америки под номером SBIR 1R44NS092231-01 от Национальных институтов здравоохранения.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем документе описываются соединения, которые являются модуляторами соматостатина, фармацевтические композиции и применение таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, при которых будет полезно модулирование активности соматостатина.

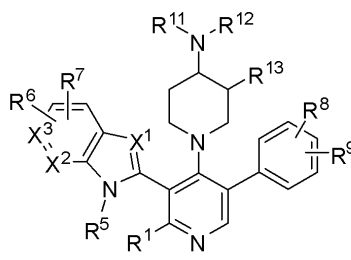
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на передачу нервных импульсов и пролиферацию клеток посредством взаимодействия с сопряженными с G-белком соматостатиновыми рецепторами и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Было идентифицировано шесть подтипов белков соматостатиновых рецепторов (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5), которые кодируются пятью разными генами соматостатиновых рецепторов. Модулирование соматостатинового рецептора определенного подтипа или их комбинации является привлекательным для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых будет полезно модулирование активности соматостатина.

Сущность настоящего изобретения

Соединения, описываемые в настоящем документе, являются соединениями-модуляторами соматостатина. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, модулируют один или несколько из подтипов белков соматостатиновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, модулируют один подтип соматостатинового рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, модулируют соматостатиновый рецептор SSTR2. Аналоги пептида соматостатина, такие как октреотид и пасиреотид, составленные как депо-инъекции, традиционно используют для нормализации уровней гормонов для лечения секретирующих гормон роста (GH) аденом, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и карциноидных опухолей. К сожалению, эти аналоги эффективны только для приблизительно половины акромегалических больных с GH аденомами, а больные карциноидными опухолями зачастую становятся устойчивыми к терапии из-за интернализации и десенсибилизации рецептора SST2a. Кроме того, эти пептидные лекарственные средства являются чрезвычайно дорогими и требуют частых посещений врачебного кабинета для болезненных инъекций, которые могут приводить к реакциям на участке инъекции. Соединения, описываемые в настоящем документе, представляют собой молекулы, которые структурно отличаются от пептидных аналогов. Соединения, описываемые в настоящем документе, являются модуляторами соматостатина, которые представляют собой мощные ингибиторы секреции гормонов.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описывается соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (III)

где

R¹ представляет собой -NR²R³, -OR² или R⁴;

R² представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил;

R³ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил; или R² и R³ взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного или незамещенного пиперазина;

R⁴ представляет собой F, Cl, Br, -CN, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^5 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 -алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_5 -гетероциклоалкил, который имеет 1 атом N, замещенный или незамещенный моноциклический C_1 - C_5 -гетероарил, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{R}^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$;

R^8 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, азетидинил или пирролидинил;

R^9 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$;

X^1 представляет собой N или $\text{C}-\text{R}^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкил или C_1 - C_4 -фторалкокси;

X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

X^3 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

R^{11} представляет собой водород;

R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_5 -гетероциклоалкил, который имеет 1 атом O;

R^{13} представляет собой водород, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -фторалкил; или R^{12} и R^{13} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного морфолинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила, замещенного или незамещенного пиперазинила или замещенного или незамещенного азапанила; каждый R^{14} независимо выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила; каждый R^{15} независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного моноциклического C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, который имеет 1 атом O, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

где "замещенный" означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одной или несколькими добавленной(ыми) группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из кислорода, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$ или серы, где термин "моноциклический гетероарил" относится к C_1 - C_5 -гетероарила, который содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

В настоящем документе предусматривается любая комбинация групп, описываемых выше, для различных переменных. По всему настоящему описанию группы и их заместители выбирает специалист в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

Также в настоящем документе описывается фармацевтическая композиция для лечения акромегалии, нейроэндокринной опухоли, невропатии, нефропатии, злокачественной опухоли, боли или их комбинаций, содержащая соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или офтальмического введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли или капсулы.

Любой из вышеупомянутых аспектов относится к дополнительным вариантам осуществления в которых эффективное количество соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли (а) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят путем ингаляции; и/или (e) вводят путем назального введения.

ния; и/или (f) вводят путем инъекции млекопитающему; и/или (g) вводят местным путем млекопитающему; и/или (h) вводят путем офтальмического введения; и/или (i) вводят ректально млекопитающему; и/или (j) вводят несистемно или локально млекопитающему.

Любой из вышеупомянутых аспектов относится к дополнительным вариантам осуществления, предусматривающим однократные введения эффективного количества соединения, в том числе к дополнительным вариантам осуществления, при которых соединение вводят один раз в сутки млекопитающему или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме непрерывного введения дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме непрерывного ежесуточного введения дозы.

Согласно любому из вариантов осуществления, раскрываемых в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, представленные в настоящем документе, перорально вводят человеку.

Представлены готовые изделия, которые включают в себя упаковочный материал, соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, в которой указывается, что соединение, или композицию, или его фармацевтически приемлемую соль используют для модулирования одного или нескольких подтипов белков соматостатинового рецептора или для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, при которых будет полезно модулирование одного или нескольких подтипов белков соматостатинового рецептора.

Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описываемых в настоящем документе, станут очевидными из следующего подробного раскрытия. Следует учитывать, однако, что подробное раскрытие и конкретные примеры, хотя и описывают конкретные варианты осуществления, приводятся исключительно в иллюстративных целях, поскольку различные изменения и модификации в сути и объеме настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области из настоящего подробного раскрытия.

Подробное описание настоящего изобретения

Соматостатин (SST), также известный как ингибирующий высвобождение соматотропина фактор (SRIF), изначально выделили из гипоталамуса овцы в виде пептида из 14 аминокислот (Brazeau et al., Science 179, 77-79, 1973). Затем выделили удлиненный на N-конце пептид из 28 аминокислот с биологической активностью, подобной соматостатину из 14 аминокислот (Pradayrol et al., FEBS Letters, 109, 55-58, 1980; Esch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, продуцируемый некоторыми типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейротрансмиттеры, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует через как эндокринные, так и паракринные пути с влиянием на свои целевые клетки. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, преимущественно гормона роста (GH). Они продуцируются широким рядом типов клеток в центральной нервной системе (CNS) и кишечнике и характеризуются многочисленными функциями, в том числе модулированием секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые являются противопролиферативными.

Такие плеотропные действия соматостатинов опосредуются шестью белками соматостатинового рецептора (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков соматостатинового рецептора кодируются пятью разными генами соматостатинового рецептора (Reisine and Bell, Endocr Rev. 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, Trends Endocrinol Metab 8, 398-405, 1997). Все рецепторы являются представителями подгруппы класса A суперсемейства GPCR. Рецептор SST2a является наиболее широко экспрессируемым подтипом в опухолях человека и является доминантным рецептором, с помощью которого подавляется секреция GH. Если не указано иное, термин "SSTR2" означает SSTR2a.

Можно селективно модулировать любой из подтипов соматостатиновых рецепторов или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное модулирование любого из подтипов соматостатиновых рецепторов относительно других подтипов соматостатиновых рецепторов уменьшает нежелательные побочные эффекты в различных клинических применениях.

Например, селективное модулирование активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (GH) из передней доли гипофиза и высвобождение глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также вовлекается во многие другие биологические функции, такие как без ограничения пролиферация клеток, ноцицепция, воспаление и ангиогенез. Согласно некоторым вариантам осуществления селективный модулятор SSTR2 используют в лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей, боли, невропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий в результате аномального роста кровеносных сосудов. Согласно некоторым другим вариантам осуществления селективный модулятор SSTR2 используют в лечении артрита, боли, злокачественной опухоли, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, болезни Кушинга, острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома и офтальмических нарушений, таких как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), диабетическая ретинопатия, диабетический отек желтого пятна и офтальмопатия Грейвса, среди прочих.

Согласно одному аспекту соединения, описываемые в настоящем документе, являются модуля-

торами SSTR2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, селективно модулируют активность SSTR2 по сравнению с другими соматостатиновыми рецепторами.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, подходят для перорального введения млекопитающему при необходимости лечения модулятором соматостатина.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, находят применение в широком ряду терапевтических применений. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, используют в лечении ряда заболеваний или состояний, таких как без ограничения акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие офтальмические нарушения, невропатия, нефропатия, респираторные заболевания, злокачественные опухоли, боль, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психиатрические и нейродегенеративные нарушения. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, используют в лечении акромегалии у млекопитающего.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, ингибируют секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения используют для подавления некоторых эндокринных секретов, таких как без ограничения GH, инсулин, глюкагон и пролактин. Подавление некоторых эндокринных секретов применимо в лечении нарушений, таких как акромегалия; эндокринных опухолей, таких как карциномы, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы; или сахарного диабета и связанных с сахарным диабетом патологий, в том числе ретинопатии, невропатии и нефропатии. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, используют для подавления экзокринных секретов в поджелудочной железе, желудке и кишечнике для лечения нарушений, таких как панкреатит, фистула, кровоточащие язвы и диарея, связанная с такими заболеваниями как AIDS или холера. Нарушения, вовлекающие аутокринные или паракринные секреции трофических факторов, таких как IGF-1 (а также некоторых эндокринных факторов), которые можно лечить путем введения соединений, описываемых в настоящем документе, включают в себя злокачественные опухоли молочной железы, предстательной железы и легкого (как мелкоклочные, так и немелкоклеточные эпидермоиды), а также гепатомы, нейробластомы, аденокарциномы толстой кишки и поджелудочной железы (протокового типа), хондросаркомы и меланомы, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, связанный с сосудистыми трансплантатами, и рестеноз после ангиопластики.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, используются для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещества Р или тахикининов) и могут быть использованы в лечении ревматоидного артрита; псориаза; топического воспаления, например, связанного с солнечным ожогом, экземой или другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника; аллергий, в том числе астмы и других респираторных заболеваний. Согласно некоторым другим вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, функционируют как нейромодуляторы в центральной нервной системе и применимы в лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов, описываемые в настоящем документе, обеспечивают цитопротекцию при нарушениях, включающих в себя висцеральный кровоток, в том числе цирроз и варикозное расширение вен пищевода.

Соединения

Соединения формулы (III), в том числе их фармацевтически приемлемые соли, представляют собой модуляторы соматостатиновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), в том числе их фармацевтически приемлемые соли, представляют собой модуляторы SSTR2. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы соматостатиновых рецепторов являются агонистами соматостатиновых рецепторов.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 300 раз или более чем в 400 раз более селективные при модулировании активности SSTR2, чем активности рецептора SSTR4. Согласно некоторым вариантам осуществления группа R¹ соединений, описываемых в настоящем документе, обеспечивает селективность для модулирования активности SSTR2.

Согласно некоторым вариантам осуществления желательно, чтобы модуляторы SSTR2 обладали пониженной склонностью, связанной с ингибированиями CYP2D6 и/или hERG. Согласно некоторым

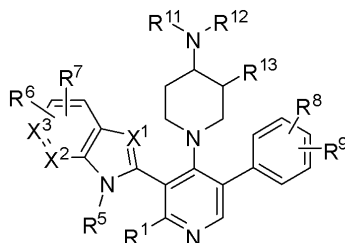
вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, снижают склонность, связанную с ингибированиями CYP2D6 и/или hERG. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, снижают склонность, связанную с ингибированиями CYP2D6 и hERG. Согласно некоторым вариантам осуществления группа R¹ соединений, описываемых в настоящем документе, снижает склонность, связанную с ингибированиями CYP2D6 и/или hERG.

Ген CYP2D6 кодирует фермент, который преимущественно экспрессируется в печени. CYP2D6 является представителем семейства цитохрома P450 и является одним из более важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков у людей. Лекарственные средства могут функционировать как ингибиторы активности CYP2D6 или индукторы экспрессии фермента CYP2D6, что приведет к снижению или усилению активности CYP2D6, соответственно. Если такое лекарственное средство принимать одновременно со вторым лекарственным средством, которое метаболизируется CYP2D6, то первое лекарственное средство может влиять на скорость выведения второго через так называемое взаимодействие лекарственных средств между собой. Таким образом, мониторинг и минимизация ингибирования CYP2D6 при поиске и разработке лекарственного средства стали важным критерием селективности при оценивании соединений, которые могут перейти к клинической разработке (Wolf & Smith, IARC Sci Publ 1999, 148, 209-229).

Ген hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) кодирует альфа субъединицу калиевого ионного канала K_v11.1. Когда способность этого канала проводить электрический ток через клеточную мембрану ингибируется или подвергается риску из-за лекарственных средств или мутаций, это может привести к потенциально смертельному нарушению, называемому синдромом длинного QT. Таким образом, мониторинг и минимизация ингибирования hERG при поиске и разработке лекарственного средства стали важным критерием селективности при оценивании соединений, которые могут перейти к клинической разработке (Abbott et al., Cell 1999, 97, 175-187; Sanguinetti & Tristani-Firouzi, Nature 2006, 440, 463-9).

Согласно некоторым вариантам осуществления группа X соединений формулы (III) улучшает свойства соединений по сравнению с аналогичными соединениями, в которых X представляет собой CH. Например, как обсуждается в настоящем документе, в некоторых случаях группа X соединений формулы (III) обеспечивает селективность для модулирования активности SSTR2 и/или снижает склонность, связанную с ингибированиями CYP2D6 и/или hERG. Согласно некоторым вариантам осуществления, если X представляет собой C-NR²R³, то растворимость в воде при буфере с pH 7,4 повышается по сравнению с соединениями, в которых X представляет собой CH.

Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (III)

где

R¹ представляет собой -NR²R³, -OR² или R⁴;

R² представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил;

R³ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил; или R² и R³ взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного или незамещенного пиперазина;

R⁴ представляет собой F, Cl, Br, -CN, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -S(=O)₂CH₃, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃ или -C(=O)N(CH₃)₂;

R⁵ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил;

каждый R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄-алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄-алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-гетероалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C₃-C₅-гетероциклоалкил, который имеет 1 атом N, замещенный или незамещенный моноциклический C₁-C₅-гетероарил, -CN, -OR¹⁵, -CO₂R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)N(R¹⁵)OR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)R¹⁵,

$-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{R}^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$;

R^8 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, азетидинил или пирролидинил;

R^9 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$;

X^1 представляет собой N или $\text{C}-\text{R}^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкил или C_1 - C_4 -фторалкокси;

X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

X^3 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

R^{11} представляет собой водород;

R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_5 -гетероциклоалкил, который имеет 1 атом O;

R^{13} представляет собой водород, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -фторалкил; или R^{12} и R^{13} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного морфолинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила, замещенного или незамещенного пиперазинила или замещенного или незамещенного азепанила; каждый R^{14} независимо выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила; каждый R^{15} независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного моноциклического C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, который имеет 1 атом O, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

где "замещенный" означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одной или несколькими добавленной(ыми) группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из кислорода, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$ или серы, где

термин "моноциклический гетероарил" относится к C_1 - C_5 -гетероарилу, который содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-\text{NR}^2\text{R}^3$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-\text{NHR}^2$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -гетероалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$; R^3 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ или CH_2CF_3 ; или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединяются, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного, или незамещенного пиперазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил; R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-\text{OR}^2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, CH_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой R^4 ; R^4 представляет собой F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-\text{NR}^2\text{R}^3$, OR^2 , F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 -алкил, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

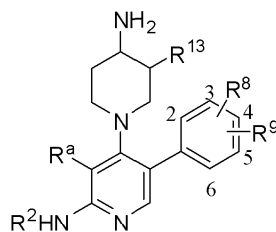
Согласно некоторым вариантам осуществления R^a , R^1 , R^{11} , R^8 и R^9 описаны в табл. 4. Согласно некоторым вариантам осуществления R^a , R^8 и R^9 описаны в табл. 1, табл. 2, табл. 3 или табл. 4. Согласно

некоторым вариантам осуществления R¹¹ описан в табл. 4.

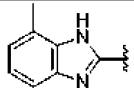
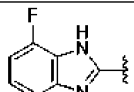
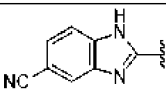
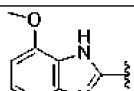
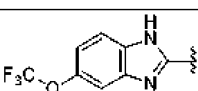
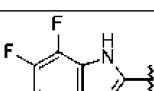
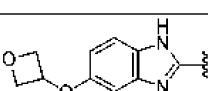
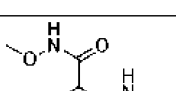
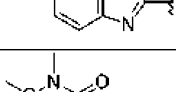
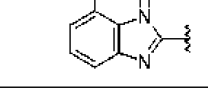
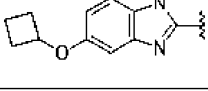
В настоящем документе предусматривается любая комбинация групп, описываемых выше для различных переменных. По всему настоящему описанию группы и их заместители выбираются специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

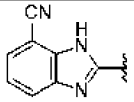
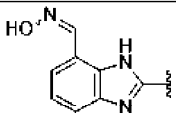
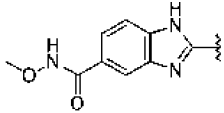
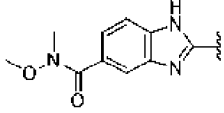
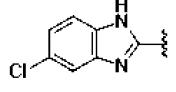
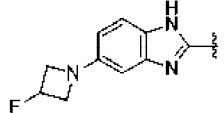
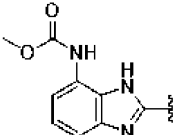
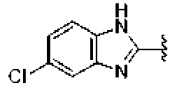
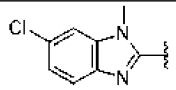
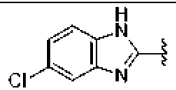
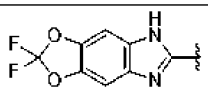
Типичные соединения, описываемые в настоящем документе, включают в себя соединения, описываемые в следующих таблицах.

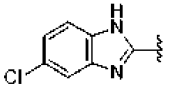
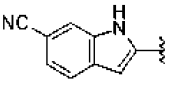
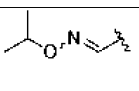
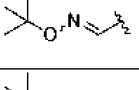
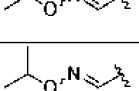
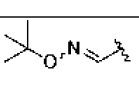
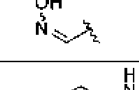
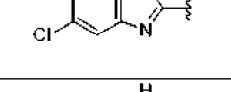
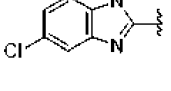
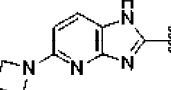
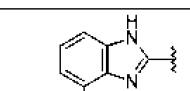
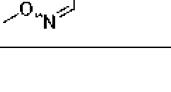
Таблица 1

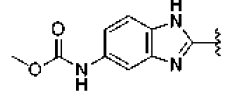
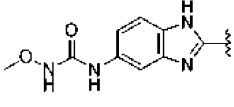
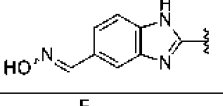
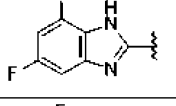
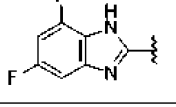
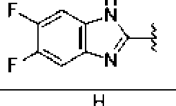
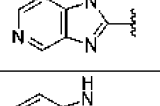
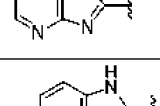
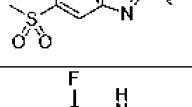
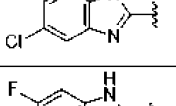
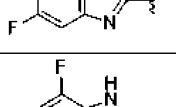
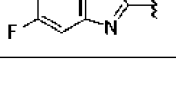


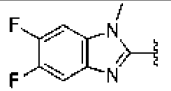
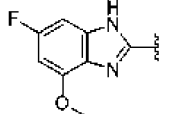
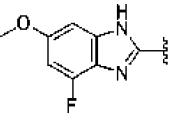
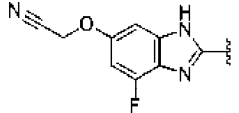
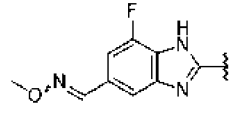
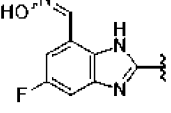
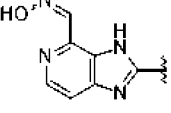
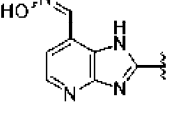
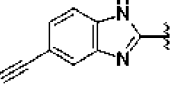
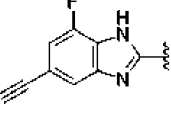
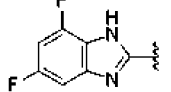
№ соед.	R ^a	R ¹³	R ²	R ⁸	R ⁹
1-1		H	H	3-F	5-CH ₃
1-2		H	H	3-F	5-CH ₃
1-3		H	H	3-F	5-CH ₃
1-4		H	H	3-F	5-CH ₃
1-5		H	H	3-F	5-CH ₃
1-6		H	H	3-F	5-CH ₃
1-7		OCH ₃ транс- рацемическое)	H	3-F	5-CH ₃
1-8		H	H	3-F	5-CH ₃
1-9		H	H	3-F	5-CH ₃

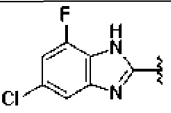
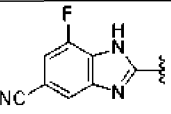
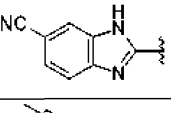
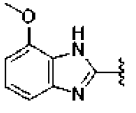
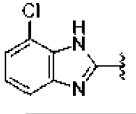
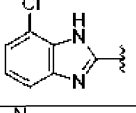
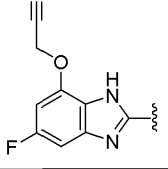
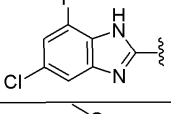
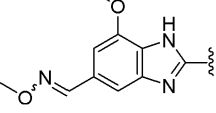
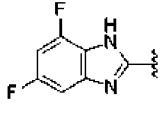
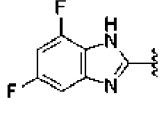
1-10		H	H	3-F	5-CH ₃
1-11		H	H	3-F	5-CH ₃
1-12		H	H	3-F	5-CH ₃
1-13		H	H	3-F	5-CH ₃
1-14		H	H	3-F	5-CH ₃
1-15		H	H	3-F	5-CH ₃
1-16		H	H	3-F	5-CH ₃
1-17		H	H	3-F	5-CH ₃
1-18		H	H	3-F	5-CH ₃
1-19		H	H	3-F	5-CH ₃
1-20		H	H	3-F	5-CH ₃

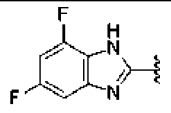
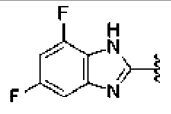
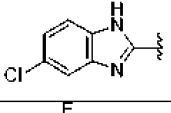
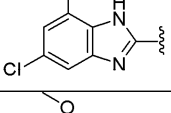
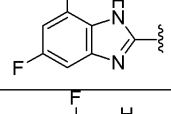
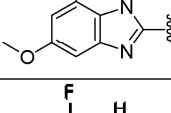
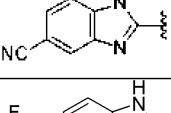
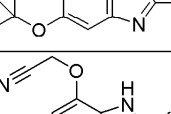
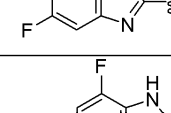
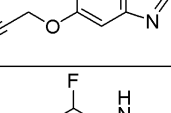
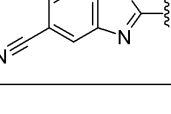
1-21		H	H	3-F	5-CH ₃
1-22		H	H	3-F	5-CH ₃
1-23		H	H	3-F	5-CH ₃
1-24		H	H	3-F	5-CH ₃
1-25		H	H	3-CN	5-CH ₃
1-26		H	H	3-F	5-CH ₃
1-27		H	H	3-F	5-CH ₃
1-28		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-29		H	H	3-F	5-CH ₃
1-30		H	CH ₃ CH-	3-F	5-CH ₃
1-31		H	H	3-F	5-CH ₃

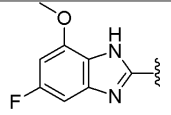
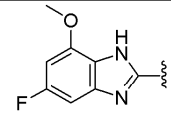
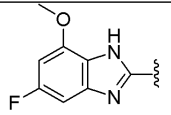
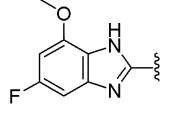
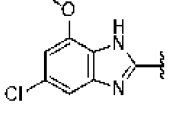
1-32		H	H	3-CN	5-F
1-33		H	H	3-F	5-CH ₃
1-34		H	H	3-F	5-CH ₃
1-35		H	H	3-F	5-CH ₃
1-36		H	H	3-CH ₃	5-CH ₃
1-37		H	H	3-Cl	5-CH ₃
1-38		H	H	3-Cl	5-CH ₃
1-39		H	H	3-Cl	5-CH ₃
1-40		H	H	3-F	5-CH ₃
1-41		CN (транс- рацемическое)	H	3-CH ₃	5-CH ₃
1-42		CN (транс- рацемическое)	H	3-F	5-CH ₃
1-43		H	H	3-F	5-CH ₃
1-44		H	H	3-F	5-CH ₃

1-45		H	H	3-F	5-CH ₃
1-46		H	H	3-F	5-CH ₃
1-47		H	H	3-F	5-CH ₃
1-48		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-49		H	CH ₃ CH ₂ -	3-F	5-CH ₃
1-50		H	CH ₃ CH ₂ -	3-F	5-CH ₃
1-51		H	H	3-F	5-CH ₃
1-52		H	H	3-F	5-CH ₃
1-53		H	H	3-F	5-CH ₃
1-54		H	H	3-F	5-CH ₃
1-55		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-56		H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	3-F	5-CH ₃

1-57		H	H	3-F	5-CH ₃
1-58		H	H	3-F	5-CH ₃
1-59		H	H	3-F	5-CH ₃
1-60		H	H	3-F	5-CH ₃
1-61		H	H	3-F	5-CH ₃
1-62		H	H	3-F	5-CH ₃
1-63		H	H	3-F	5-CH ₃
1-64		H	H	3-F	5-CH ₃
1-65		H	H	3-F	5-CH ₃
1-66		H	H	3-F	5-CH ₃
1-67		H	H	3-F	5-OCH ₃

1-68		H	H	3-F	5-OCH ₃
1-69		H	H	3-F	5-CH ₃
1-70		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-71		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-72		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-73		H	H	3-F	5-CH ₃
1-74		H	H	3-F	5-CH ₃
1-75		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃
1-76		H	H	3-F	5-CH ₃
1-77		H	H	3-F	5-Cl
1-78		H	H	3-CH ₃	5-CH ₃

1-79		H	H	3-Cl	5-CH ₃
1-80		H	H	3-CH ₃	5-OCH ₃
1-81		H	H	3-F	5-F
1-82		H	H	3-F	5-F
1-83		H	H	3-CH ₃	5-CH ₃
1-84		H	H	3-CH ₃	5-CH ₃
1-85		H	H	3-F	5-Cl
1-86		H	H	3-F	5-F
1-87		H	H	3-F	5-Cl
1-88		H	H	3-F	5-Cl
1-89		H	CH ₃ -	3-F	5-CH ₃

1-90		H	H	3-Cl	5-F
1-91		H	H	3-CH ₃	4-F
1-92		H	H	3-Cl	H
1-93		H	H	3-CH ₃	H
1-94		H	H	3-F	5-CH ₃

Соединения в табл. 1 имеют следующие названия:

1-1: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-2: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-3: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-4: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этинил-5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-5: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этил-5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-6: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-7: 4-[*транс*-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-8: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;

1-9: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-сульфонамид;

1-10: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;

1-11: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-

5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-12: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;

1-13: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;

1-14: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;

1-15: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-16: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(оксетан-3-илокси)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;

1-17: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбоксамид;

1-18: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-N-метил-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбоксамид;

1-19: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-циклобутокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-20: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-циклопропокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-21: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбонитрил;

1-22: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-[[гидроксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил}пиридин-2-амин;

1-23: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбоксамид;

1-24: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-N-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбоксамид;

1-25: 3-[6-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-метилбензонитрил;

1-26: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;

1-27: метил-N-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-7-ил}карбамат;

1-28: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;

1-29: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6-хлор-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-30: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-31: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{5,5-дифтор-4,6-диокса-10,12-

диазатрицикло[7.3.0.0³,7]додека-1,3(7),8,10-тетраен-11-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-32: 3-[6-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-фторбензонитрил;

1-33: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-индол-6-карбонитрил;

1-34: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2илокси)имино]метилпиридин-2-амин;

1-35: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутокс)имино]метил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-36: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутокс)имино]метил]-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-2-амин;

1-37: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2илокси)имино]метилпиридин-2-амин;

1-38: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутокс)имино]метил]-5-(3-хлор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-39: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-амин;

1-40: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{5-[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;

1-41: транс-4-амино-1-[2-амино-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

1-42: транс-4-амино-1-[2-амино-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

1-43: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[5-(азетидин-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-44: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{4-[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;

1-45: метил-N-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил} карбамат;

1-46: 1-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил}-3-метоксимочевина;

1-47: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{5-[(гидроксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;

1-48: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;

1-49: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

1-50: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

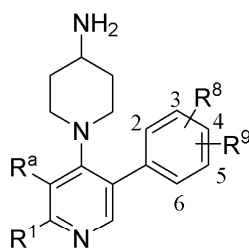
- 1-51:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{1H-имидазо[4,5c]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-52:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{1H-имидазо[4,5b]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-53:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метансульфонил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-54:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-55:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
- 1-56:** 3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-(2-метоксипропил)-4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-амин;
- 1-57:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-58:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-59:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(4-фтор-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин.
- 1-60:** 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-61:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-фтор-5[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-62:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{6-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-63 :** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{4-[(гидроксиимино)метил]-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-64 :** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7[(гидроксиимино)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-65:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-этинил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-66:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-этинил-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-67:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-амин;
- 1-68:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-амин;
- 1-69:** 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-70:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбонитрил;

- 1-71:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1Н-1,3бензодиазол-2-ил)-N-метилпиперидин-2-амин;
- 1-72:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиперидин-2-амин;
- 1-73:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-74:** 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиперидин-3-ил]-5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-7-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-75:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиперидин-2-амин;
- 1-76:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-метокси-5[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил}пиперидин-2-амин;
- 1-77:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-78:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5диметилфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-79:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-80:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3метокси-5-метилфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-81:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5дифторфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-82:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-83:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)-3-(6-фтор-4-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-84:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н1,3-бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-85:** 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиперидин-3ил]-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-86:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-3-[5-(трифторметокси)-1Н1,3-бензодиазол-2-ил]пиперидин-2-амин;
- 1-87:** 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиперидин-3-ил]-5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-7-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-88:** 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиперидин-3-ил]-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-89:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиперидин-3-ил]-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-90:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-91:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-92:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлорфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3бензодиазол-2-ил)пиперидин-2-амин;
- 1-93:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5(3-метилфенил)пиперидин-2-амин;
- 1-94:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5(3-фтор-5-метилфенил)пиперидин-2-амин.

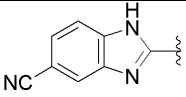
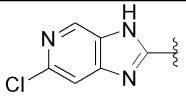
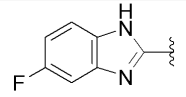
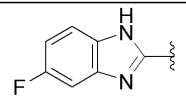
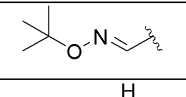
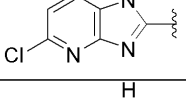
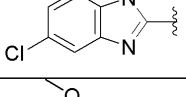
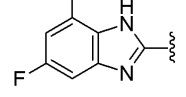
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевти-

чески приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 1.

Таблица 2



№ соед.	R ^a	R ¹	R ⁸	R ⁹
2-1		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-2		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-3		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-4		-OH	3-F	5-CH ₃
2-5		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-6		-OCH ₃	3-CN	5-CH ₃
2-7		-OH	3-F	5-CH ₃

2-8		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-9		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-10		-OH	3-F	5-CH ₃
2-11		-Cl	3-F	5-CH ₃
2-12		-OCH ₃	3-Cl	5-CH ₃
2-13		-OCH ₃	3-F	5-CH ₃
2-14		-OCH ₃	3-F	5-F
2-15		-CH ₃	3-F	5-CH ₃

Соединения в табл. 2 имеют следующие названия:

- 2-1:** 1-[3-(5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-2:** 1-[3-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-3:** 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метокси-3-(5-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-4:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол;
- 2-5:** 1-[3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-6:** 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-метилбензонитрил;
- 2-7:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол;
- 2-8:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-3-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;

2-9: 1-(3-{6-хлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-10: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5метилфенил)пиридин-2-ол;

2-11: 1-[2-хлор-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-12: 1-{3-[(1E)-[(трет-бутокс)имино]метил]-5-(3-хлор-5-метилфенил)-2метоксипиридин-4-ил}пиперидин-4-амин;

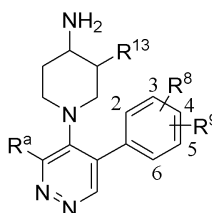
2-13: 1-(3-{5-хлор-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-14: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-2метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;

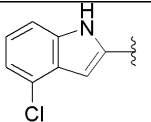
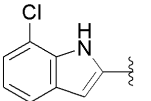
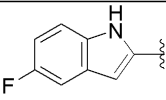
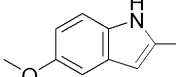
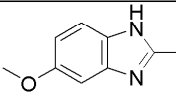
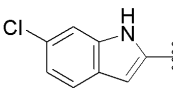
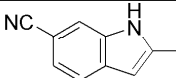
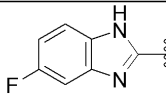
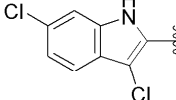
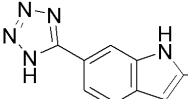
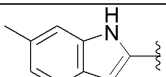
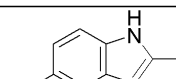
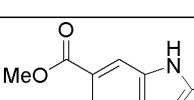
2-15: 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-амин.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 2.

Таблица 3



№ соед.	R ^a	R ¹³	R ⁸	R ⁹
3-1		H	3-F	5-CH ₃
3-2		H	3-F	5-CH ₃
3-3		H	3-F	5-CH ₃
3-4		H	3-F	5-CH ₃
3-5		H	3-F	5-CH ₃

3-6		H	3-F	5-CH ₃
3-7		H	3-F	5-CH ₃
3-8		H	3-F	5-CH ₃
3-9		H	3-F	5-CH ₃
3-10		H	3-F	5-CH ₃
3-11		OCH ₃ (транс- рацемическое)	3-F	5-CH ₃
3-12		H	3-F	5-CH ₃
3-13		H	3-F	5-CH ₃
3-14		H	3-F	5-CH ₃
3-15		H	3-F	5-CH ₃
3-16		H	3-F	5-CH ₃
3-17		H	3-F	5-CH ₃
3-18		H	3-F	5-CH ₃

3-19		H	3-F	5-CH ₃
3-20		H	3-F	5-CH ₃
3-21		H	3-F	5-CH ₃
3-22		H	3-F	5-CH ₃
3-23		H	3-F	5-CH ₃
3-24		H	3-F	5-CH ₃
3-25		H	3-F	5-CH ₃
3-26		H	3-F	5-CH ₃

Соединения в табл. 3 имеют следующие названия:

3-1: 1-[3-(5-хлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

3-2: 1-[3-(6-хлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

3-3: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

3-4: 1-[3-(6-фтор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

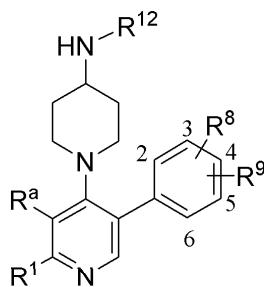
3-5: 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

3-6: 1-[3-(4-хлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4ил]пиперидин-4-амин;

- 3-7:** 1-[3-(7-хлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-8:** 1-[3-(5-фтор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-9:** 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метокси-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-10:** 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-11:** транс-1-[3-(6-хлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]3-метоксипиперидин-4-амин;
- 3-12:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Ниндол-6-карбонитрил;
- 3-13:** 1-[3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-14:** 1-[3-(3,6-дихлор-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-15:** 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[6-(2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-1Н-индол-2-ил]пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-16:** 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метил-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-17:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Ниндол-5-карбонитрил;
- 3-18:** метил-2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Н-индол-6-карбоксилат;
- 3-19:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Ниндол-6-карбоксамида;
- 3-20:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-Nметокси-1Н-индол-6-карбоксамида;
- 3-21:** 1-[3-(3-хлор-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 3-22:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 3-23:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Ниндол-7-карбонитрил;
- 3-24:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-3хлор-1Н-индол-6-карбонитрил;
- 3-25:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-6метокси-1Н-индол-3-карбонитрил;
- 3-26:** 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1Ниндол-3,6-дикарбонитрил.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 3.

Таблица 4



№ соед.	R ^a	R ¹	R ¹²	R ⁸	R ⁹
4-1			CH ₃	3-F	5-CH ₃
4-2			CH ₃	3-F	5-CH ₃
4-3			CH ₃	3-F	5-CH ₃
4-4			H	3-F	5-CH ₃
4-5			H	3-F	5-CH ₃
4-6			H	3-F	5-CH ₃
4-7			H	3-F	5-CH ₃
4-8			H	3-F	5-CH ₃
4-9			H	3-F	5-H
4-10			CH ₃	3-F	5-CH ₃
4-11			H	3-F	5-CH ₃

Соединения в табл. 4 имеют следующие названия:

- 4-1:** 3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метил-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-2-амин;
- 4-2:** 2-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбонитрил;
- 4-3:** 2-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил]-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 4-4:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-5:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-6:** 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-7:** 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2(3-фторазетидин-1-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-8:** 1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-9:** 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-5(3-фторфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-10:** 3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-2-амин;
- 4-11:** 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 4.

Согласно одному аспекту соединения, описываемые в настоящем документе, имеют форму фармацевтически приемлемых солей. Также в объем настоящего раскрытия включены активные метаболиты этих соединений, обладающие тем же типом активности. Кроме того, соединения, описываемые в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрываемыми в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксическим, т.е. материал вводят индивидууму без причинения нежелательных биологических эффектов или без вредного взаимодействия с каким-либо из компонентов композиции, с которым контактирует.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или согласно альтернативным вариантам осуществления из анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, являются более растворимыми и быстрее растворимыми в желудочных и кишечных соках, чем неионные соединения, и, таким образом, применимы в твердых дозированных формах. Более того, поскольку их растворимость зачастую является функцией pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой возможностью можно манипулировать как одним из аспектов поведения с отсроченным и замедленным высвобождением. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реагирования соединения формулы (III) с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) (т.е. форма свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфор-

ную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя без ограничения 1-гидрокси-2-нафтольную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксoglutarовую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентициновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; оксалиновую кислоту; пальмитиновую кислоту; памоевую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (p) и ундециленовую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) получают в виде хлористоводородной соли, сульфатной соли, бромистоводородной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реагирования соединения формулы (III) с основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) является кислотным и реагирует с основанием. В таких ситуациях кислотный протон соединения формулы (III) замещается ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описываемые в настоящем документе, вступают в координационную связь с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях соединения, описываемые в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как без ограничения аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые содержат кислотный протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде соли натрия, соли кальция, соли калия, соли магния, соли меглумамина, соли N-метилглюкамина или соли аммония.

Следует учитывать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли предусматривает формы присоединения растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описываемых в настоящем документе, удобно получают или образуются в процессах, описываемых в настоящем документе. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, необязательно существуют в несольватированных, а также в сольватированных формах.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) обладают одним или несколькими стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R, либо в S конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) существует в R конфигурации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) существует в S конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают в себя все диастереомерные, индивидуальные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, представленные в настоящем документе, включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen (E) и zusammen (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

Индивидуальные стереоизомеры получают при необходимости способами, такими как стереоселективный синтез, и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок или разделение диастереомеров с помощью либо нехиральных, либо хиральных хроматографических колонок, или кристаллизация и повторная кристаллизация в надлежащем растворителе или в смеси растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем осуществления реагирования рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления разделение энантиомеров выполняют с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описываемых в настоящем документе. Согласно другому

варианту осуществления диастереомеры разделяют с помощью методов отделения/разделения на основании различий в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления отделение стереоизомеров выполняют с помощью хроматографии или с помощью образования диастереомерных солей и отделения путем повторной кристаллизации, или хроматографии, или какой-либо их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

Синтез соединений

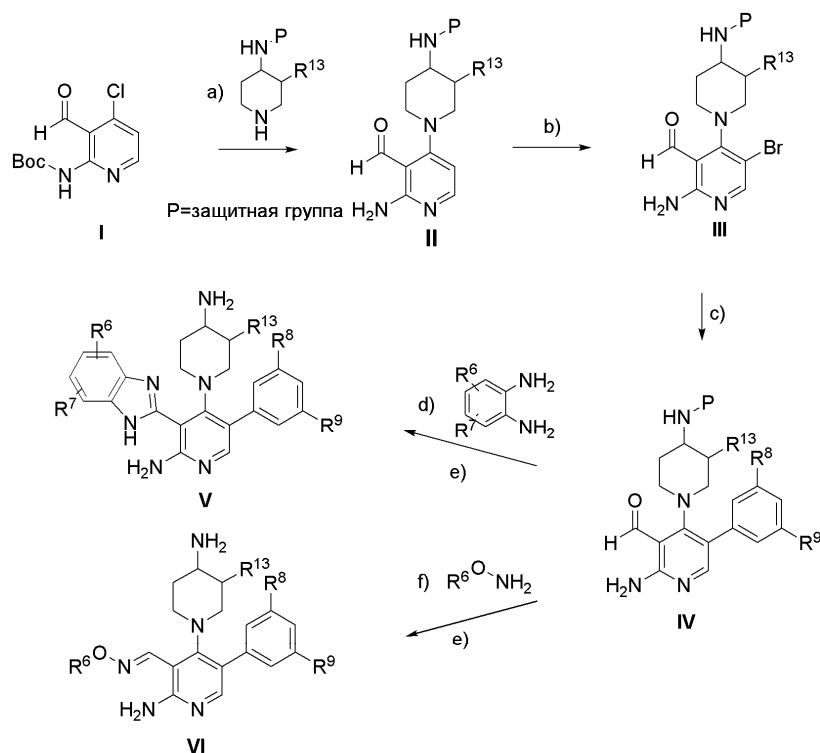
Соединения формулы (I), описываемые в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных методов синтеза или с использованием способов, известных в уровне техники, в комбинации с описываемыми в настоящем документе способами.

Если не указано иное, используют традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии.

Соединения получают с использованием стандартных методов органической химии, таких как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы альтернативные условия для преобразований при синтезе, описываемых в настоящем документе, такие как разнообразие растворителей, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме А.

Схема А.

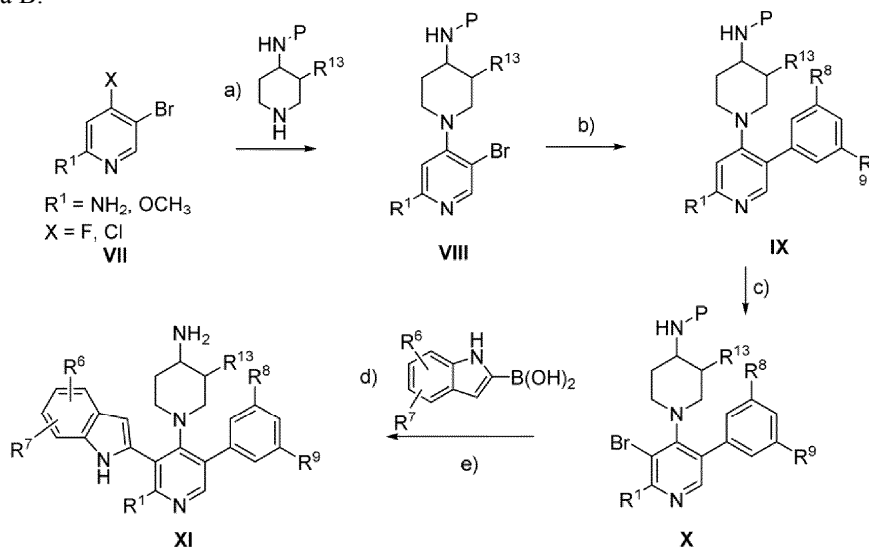


a) DIEA, ACN, b) NBS, ACN, c) $\text{ArR}^8\text{R}^9\text{B}(\text{OH})_2$, Pd, d) DMF/ H_2O , e) удаление защитной группы, f) EtOH

Нуклеофильное замещение соединения I с помощью 4-Вос-аминопиперидина давало промежуточное соединение II. Соединение II обрабатывали с помощью NBS с выходом промежуточного соединения III, которое затем превращали в промежуточное соединение IV путем реакции металлоорганического сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияуры с $\text{ArR}^8\text{R}^9\text{B}(\text{OH})_2$. Образование бензимидазола между соединением IV и соответствующими 1,2-диаминобензолами достигали путем нагревания во влажном DMF, или NMP, или DMSO, или другом растворителе с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ или без такового в атмосферном кислороде. Последующее удаление защитной группы с использованием соответствующих способов удаления защитной группы давало соединение V. Промежуточное соединение IV также превращали в соединение VI путем образования оксима с $\text{R}^6\text{O}-\text{NH}_2$ в присутствии пиридина и последующего удаления защитной группы в соответствующем кислотном условии.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме В.

Схема В.

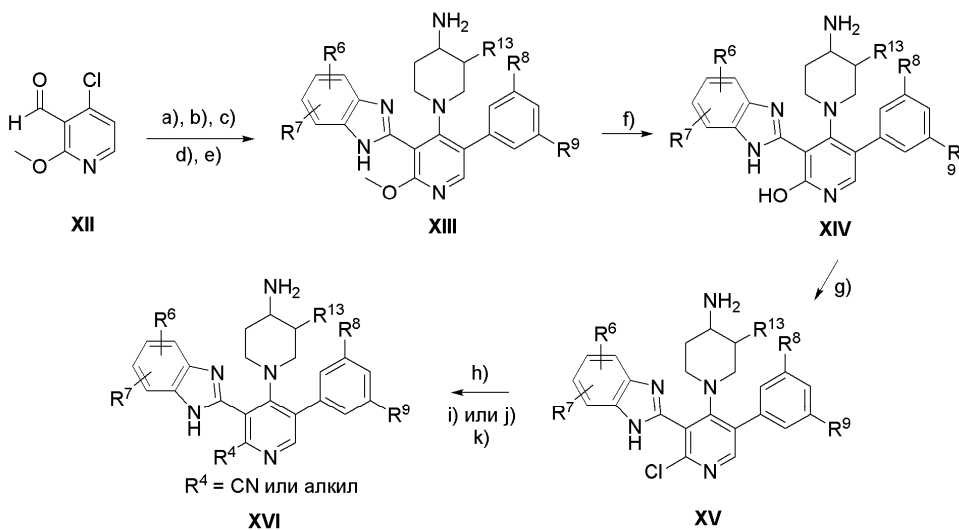


a) DIEA, DMSO, b) $\text{Ar}(\text{R}^8\text{R}^9)\text{B}(\text{OH})_2$, Pd, c) NBS, ACN, d) PD, e) удаление защитной группы

Коммерчески доступное соединение VII подвергали реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ с 4-Восаминопиперидином с получением промежуточного соединения VIII, которое превращали в соединение IX путем реакций Сузуки-Мияуры с $\text{Ar}(\text{R}^8\text{R}^9)\text{B}(\text{OH})_2$. Затем селективного бромирования до промежуточного соединения X достигали путем обработки с помощью NBS. Затем соединение X превращали в соединение XI путем реакций Сузуки-Мияуры с соответствующими индол-2-бориновыми кислотами, а затем удаляли защитную группу с использованием соответствующего способа удаления защитной группы.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме С.

Схема С.

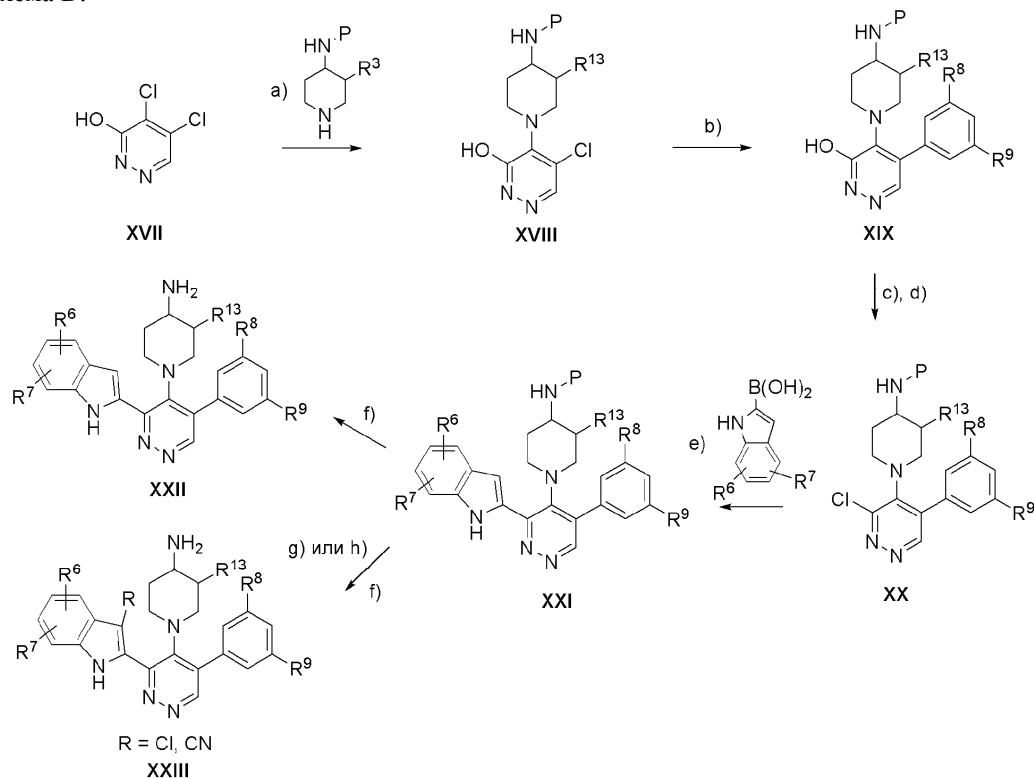


a) DIEA, ACN, b) NBS, ACN, c) $\text{Ar}(\text{R}^8\text{R}^9)\text{B}(\text{OH})_2$, Pd, d) DMF/ H_2O , e) TFA, f) HCl, g) POCl_3 , h) $(\text{Boc})_2\text{O}$
 i) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, Pd, j) R^4SnBu_3 , Pd, k) удаление защитной группы

Соединение XIII получали путем, подобным описанному на стадии а) до стадии е) на схеме А, начиная от коммерчески доступного соединения XII. Преобразование в соединение XIV достигали путем катализируемого кислотой деметилирования соединения XIII. Гидроксилпиридин превращали в соединение XV путем нагревания с обратным холодильником в POCl_3 . Цианоаналоги (XVI) получали путем трех стадий: защиты первичного амина, замещения Cl с помощью CN и удаления защитной группы при кислотном условии. Введение алкильных групп в 2-положение также можно достичь путем реакции сочетания Стилла.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме D.

Схема D.

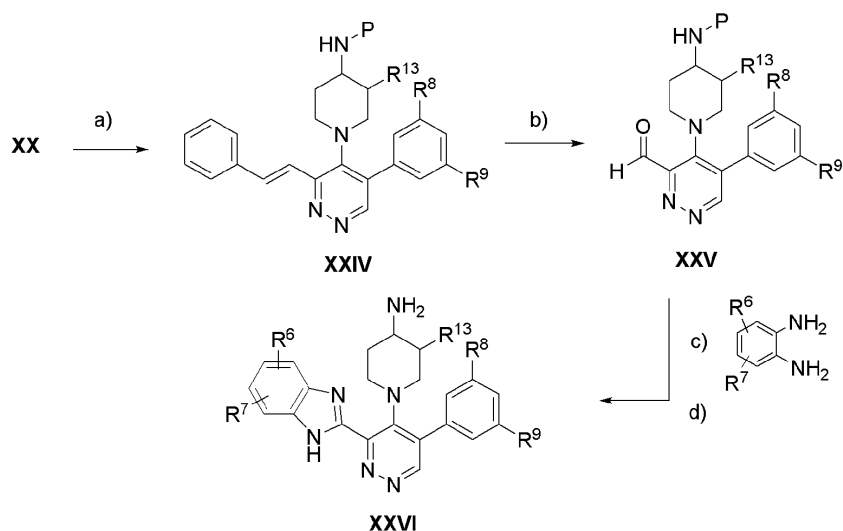


a) NaHCO_3 , b) $\text{ArR}^8\text{R}^9\text{B(OH)}_2$, Pd, c) POCl_3 , d) NaOH , $(\text{Boc})_2\text{O}$, e) Pd, f) удаление защитной группы, g) NCS , h) ClSO_2NCO

Реакция $\text{S}_{\text{N}}2$ между соединением XVII и 4-Вос-аминопиперидином в присутствии неорганического основания, такого как NaHCO_3 или KHCO_3 , давала смесь двух региоизомеров (отношение $\sim 1/1$), которые разделяли с выходом промежуточного соединения XVIII. Затем соединение XVIII превращали в соединение XIX путем реакций Сузуки-Мияуры с $\text{ArR}^8\text{R}^9\text{B(OH)}_2$. Соединение XXI получали путем двух стадий из соединения XIX: хлорирования с POCl_3 и реакции Сузуки-Мияуры с соответствующими индол-2-бориновыми кислотами. Удаление защитной группы с использованием соответствующего способа удаления защитной группы давало соединение XXII, а также хлорирования в 3-положении индола путем обработки с помощью NCS и удаления защитной группы с кислотой давало соединение XXIII ($\text{R}=\text{Cl}$). Цианирование 3 положения индола (XXIII, $\text{R}=\text{CN}$) достигали путем обработки с помощью хлорсульфонилизотиоцианата (CSI).

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме E.

Схема E.



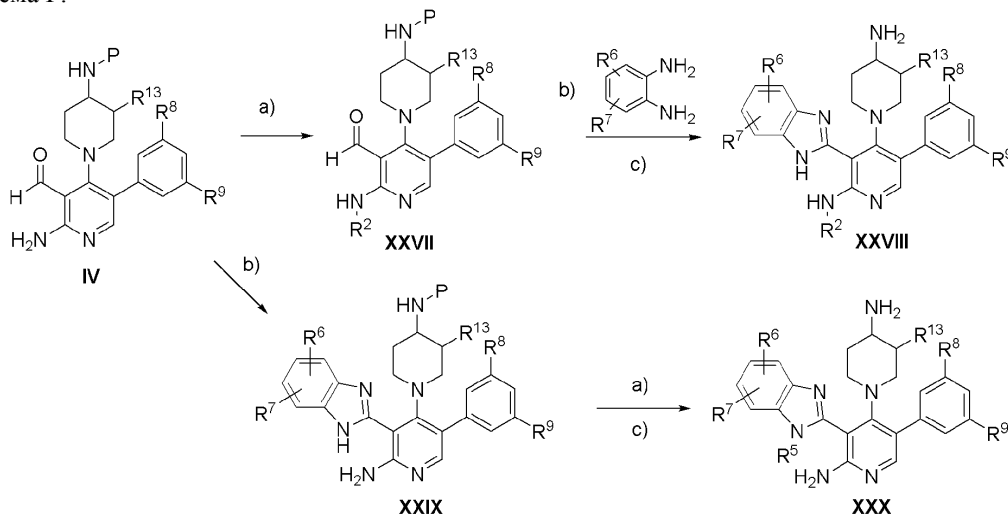
a) PhCH=CHB(OH)_2 , Pd, b) NaIO_4 , OsO_4 , c) $\text{DMF/H}_2\text{O}$, d) удаление защитной группы

Промежуточное соединение XX превращали в соединение XXIV путем реакции Сузуки-Мияуры с 2-фенилвинилбориновой кислотой. Олефин плавно подвергали окислительному расщеплению путем

окисления Лемье-Джонсона с образованием соединения XXV. Образование бензимидазола с соответствующими 1,2-диаминобензолами достигали путем нагревания во влажном DMF, или DMSO, или других растворителях в атмосферном кислороде. Последующее удаление защитной группы с использованием соответствующих способов удаления защитной группы давало соединение XXVI.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме F.

Схема F.

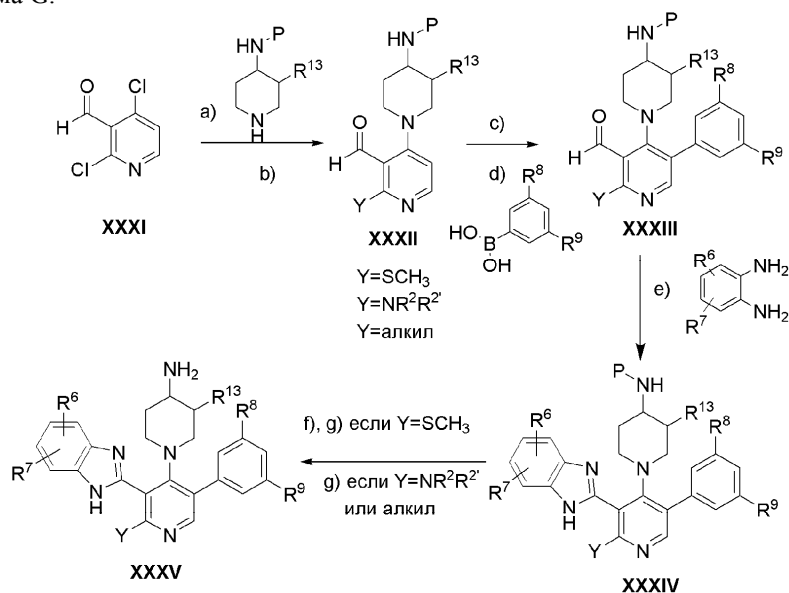


a) Алкилгалогенид, NaOH, DMF, b) DMF/H₂O, c) удаление защитной группы

Аминопиридин IV алкилировали до соединения XXVII с использованием соответствующего алкилгалогенида (R²-X) и основания. Образование бензимидазола и удаление защитной группы, подобно описанному на схеме A, давало соединение XXVIII. N-алкилирование соединения XXIX с алкилгалогенидом (R⁵-X) может быть достигнуто региоселективно, и удаление защитной группы на аминогруппе также давало соединение XXX.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения получают, как описано на схеме G.

Схема G.



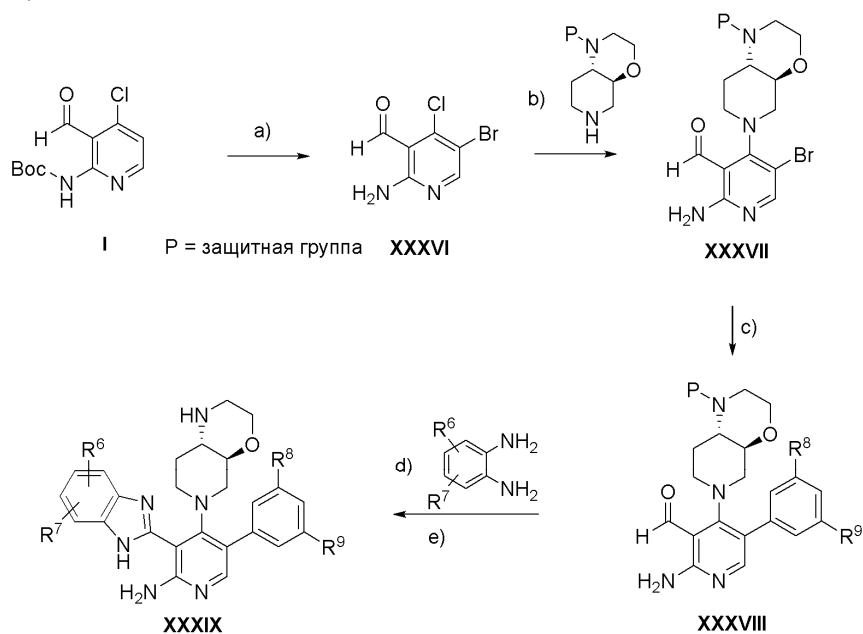
a) DMF, TEA; b) R²R^{2'}NH, 100°C, или MeSNa, THF, 70°C или алкилбороновая кислота, Pd(DTBPF)Cl₂, CsCO₃, диоксан, вода, 100°C; c) NBS, DCE;
d) Pd₂dba₃, P(t-Bu)₃; e) Na₂S₂O₅, NMP, 120°C; f) m-CPBA, DCM, затем R²R^{2'}NH, 100°C;
g) TFA или HCl

Постадийным замещением 2,4-дихлорпиридин-3-карбоксальдегида XXXI защищенным 4-аминопиперадиновым аналогом (стадия a) с последующей реакцией замещения с любым другим амином (R²R^{2'}NH), или метантиоловой солью натрия, или алкилбориновой кислотой (стадия b) получали соединение XXXII. Последующее бромирование (стадия c) и последующее сочетание Сузуки (стадия d) давало соединение XXXIII, которое подвергали образованию бензимидазола с фенилендиамином с получением

соединения XXXIV (стадия е). Последующее удаление защитной группы способом, подобным описанному на схеме А (стадия g), давало соединение XXXV, в котором $Y=NR^2R^2'$ или алкил. В случае, если $Y=SCH_3$, соединение XXXIV подвергали окисляющему реагенту, такому как m-CPBA, с выходом соответствующего сульфоксида, который затем замещали с помощью $R^2R^2'NH$, с последующим удалением защитной группы на амине с выходом желаемого продукта XXXV.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме Н.

Схема Н.

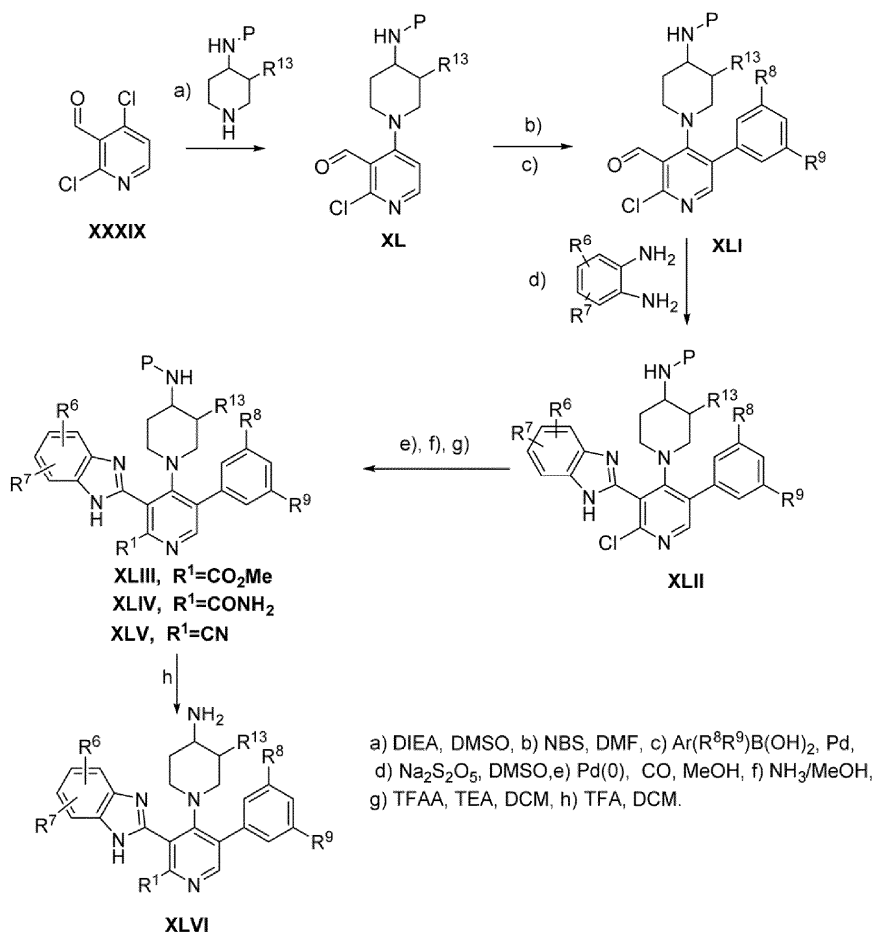


a) NBS, DCE, b) DIEA, ACN, c) $ArR^8R^9B(OH)_2$, Pd, d) DMF/ H_2O , e) удаление защитной группы

Региоселективное бромирование соединения I с NBS давало промежуточное соединение XXXVI. Превращение соединения XXXVI в соединение XXXIX выполняли способом, подобным описанному на схеме А.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают, как описано на схеме I.

Схема I.



Осуществляли реагирование соединения XXXIX с амином с образованием соединения XL. Бромирование соединения XL и последующая реакция сочетания Сузуки давали соединение XLI, которое нагревали с арилдиамином с получением соединения XLII. Введение монооксида углерода в присутствии спирта приводило к образованию соединения XLIII, которое может быть превращено в соединение XLIV с помощью аммиака, а дальнейшее дегидратирование давало соединение XLV. Удаление защитной группы соединения XLIII, или соединения XLVI, или соединения XLV давало соединение XLVI.

Некоторая терминология

Если не указано иное, то следующие термины, используемые в настоящем изобретении, имеют определения, приведенные ниже. Использование термина "включающий в себя", а также другие формы, такие как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не являются ограничивающими. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания.

Используемый в настоящем документе термин " $\text{C}_1\text{-C}_x$ " включает в себя $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, ..., $\text{C}_1\text{-C}_x$. Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " указывает на то, что имеется от одного до шести атомов углерода во фрагменте, т.е. группы содержат 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, исключительно в качестве примера, термин " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил" указывает на то, что имеется от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутил и трет-бутила.

Термин "алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа имеет разветвленную или прямую цепь. Согласно некоторым вариантам осуществления "алкильная" группа имеет от 1 до 10 атомов углерода, т.е. представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил. Всякий раз при появлении в данном документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 10", относится к каждому целому числу в приведенном диапазоне; например, фраза "от 1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает возможность термина "алкил", если числовой диапазон не указан. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

Термин "алкиленовая" группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может быть алкиленом при отщеплении второго атома водорода от алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_6 -алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_4 -алкилен. Типичные алкиленовые группы включают в себя без ограничения $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой $-CH_2-$.

Термин "алкокси" группа относится к группе (алкил)-O-, в которой алкил определяется в настоящем документе.

Термин "алкиламин" относится к группе $-N(алкил)_xH_y$, в которой x равняется 0, а y равняется 2, или в которой x равняется 1, и y равняется 1, или в которой x равняется 2, а y равняется 0.

Термин "гидроксиалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода замещен гидроксильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксиалкил представляет собой C_1 - C_4 -гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ и т.п.

Термин "аминоалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода замещен аминной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления аминоалкил представляет собой C_1 - C_4 -аминоалкил. Типичные аминоалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и т.п.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой $-C(R)=CR_2$, в которой R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или различными. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил выбран из этинила (т.е. винила), пропенила (т.е. аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т.п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя $-CH=CH_2$, $C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ и $-CH_2CH=CH_2$.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-C\equiv C-R$, в которой R относится к оставшимся частям алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил выбран из этинила, пропина, бутинила, пентинила, гексинила и т.п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединяется к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

Термин "ароматическое" относится к плоскому кольцу, обладающему делокализованной π -электронной системой, содержащей $4n+2$ π -электронов, при этом n является целым числом. Термин "ароматические" включает в себя и карбоциклические арильные ("арильные", например, фенильные), и гетероциклические арильные (или "гетероарильные", или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или с конденсированным кольцом полициклические (т.е. кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы.

Термин "карбоциклические" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, в которой все атомы, образующие основу кольца, являются атомами углерода. Таким образом, термин разделяет карбоциклические и "гетероциклические" кольца или "гетероциклы", в которых кольцевая основа содержит по меньшей мере один атом, который отличается от другого атома углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. Карбоциклы включают в себя арилы и циклоалкилы.

Используемый в настоящем описании термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующий кольцо, является атомом углерода. Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} -арил. В зависимости от структуры арильная группа является монарадикальной или дирадикальной (т.е. ариленовой группой).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому, неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующий кольцо (т.е. скелетные атомы) является атомом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы являются спироциклическими соединениями или соединениями с мостиковыми связями. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы являются необязательно конденсированными с ароматическим кольцом, и

точка присоединения находится на атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, цикlopentила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил.

Термин "галогеновый", или, в качестве альтернативы, "галоген", или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1 - C_6 -фторалкил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и к гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), при этом каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, при этом каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит два смежных атома O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротииенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазирил, изоиндолил, птеридинил, пуририл, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы являются или С-присоединенными (или С-связанными), или N-присоединенными, если это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя и пиррол-1-ил N-присоединенный), и/или пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные), или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензо-конденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы являются необязательно замещенными одним или двумя фрагментами оксо (=O), такими как пирролидин-2-он. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины "гетероарил" или, в качестве альтернативы, "гетероароматический" относится к арильной группе, которая включает в себя один или несколько кольцевых гетероатомов, которые выбраны из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазирил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Моноциклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой C_1 - C_9 -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C_1 - C_5 -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклический гетероарил представляет собой C_6 - C_9 -гетероарил.

Термин "гетероциклоалкил" или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Согласно одному аспекту гетероциклоалкил представляет собой C_2 - C_{10} -гетероциклоалкил. Согласно другому аспекту гетероциклоалкил представляет собой C_4 - C_{10} -гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, при этом атомы, соединенные при помощи связи, рассматриваются как часть большей субструктуры. Согласно одному аспекту, если описываемая в настоящем документе группа является связью, то рассматриваемая группа отсутствует, тем самым позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто принимаются как химические объекты, внедренные в молекулу или присоединенные к ней.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одной или несколькими добавленными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. Согласно некоторым другим вариантам осуществления оптимальные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄-алкил), -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄-алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-фторалкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси, -SC₁-C₄-алкил, S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальным заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещаются одной или двумя из предшествующих групп. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклический или циклический) включает в себя оксо (=O).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими группами R^s, независимо выбранными из группы, включающей в себя галоген, C₁-C₆-алкил, моноциклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл, -CN, -OR¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷ или -SO₂N(R¹⁶)₂; при этом каждый R¹⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R¹⁶ взяты вместе с атомом N, к которому они присоединяются, с образованием N-содержащего гетероцикла; каждый R¹⁷ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Термин "приемлемые" в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в настоящем документе, означает отсутствие постоянного неблагоприятного эффекта на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с целью либо непосредственно, либо опосредованно, с изменением активности цели, в том числе, исключительно в качестве примера, для усиления активности цели, ингибирования активности цели, ограничения активности цели или продления активности цели.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к молекуле, которая взаимодействует с целью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратимого агониста, антагониста, расщепляющего средства или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является агонист.

Используемые в настоящем документе термины "вводить", "процесс введения", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемый участок биологического действия. Эти способы включают в себя без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную,

подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалистам в данной области известны методы введения, которые могут быть использованы для соединений и способов, описываемых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально.

Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному больному и предусматривают режимы лечения, при которых средства вводят одинаковыми или разными путями введения или в одно и то же, или в разное время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое будет облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает в себя снижение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективным количеством" для терапевтических применений является количество композиции, включающей в себя соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каком-либо отдельном случае необязательно определяют с использованием методов, таких как исследование с повышением дозы.

Используемые в настоящем документе термины "усиливать" или "усиление" означают увеличение или пролонгирование либо силы, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических средств термин "усиление" относится к способности увеличивать или пролонгировать либо силу, либо продолжительность эффекта других терапевтических средств в системе. Используемый в настоящем документе термин "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и совместно вводимое средство, вводят больному одновременно в форме одной субстанции или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и совместно вводимое средство, вводят больному в виде отдельных субстанций либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных ограничений по промежуткам времени, при этом такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме больного. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "готовое изделие" и "набор" используют как синонимы.

Термин "субъект" или "больной" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, например, шимпанзе и других человекообразных обезьян, и видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Согласно одному аспекту млекопитающее представляет собой человека.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" включают в себя ослабление, смягчение или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или задержку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые используют в фармацевтических целях. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, находится, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящий документ посредством ссылки с целью такого раскрытия. Соглас-

но некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Такие способы включают в себя без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикостной, интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее приемлемый путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально в зону, требующую лечения, например, с помощью локальной инфузии при хирургическом вмешательстве, местного нанесения, например, кремов или мазей, инъекции, катетера или импланта. Введение также может быть осуществлено с помощью непосредственной инъекции на участок больной ткани или органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, приемлемые для перорального введения, представляют в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде боллуса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, запечатанные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть сделаны путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в приемлемой машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены формованием в приемлемой машине смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки покрывают или делают насечку и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в ней. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, приемлемых для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или магния стеарат, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в приемлемых жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Дражирование ядер обеспечивают с приемлемыми покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или титана диоксид, растворы лаков и приемлемые органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в таблетки или покрытия для дражирования с целью идентификации или отличия различных комбинаций доз активных соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, боллусной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в однократной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных носителях, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или с несколькими дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, что требует только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; как водные, так и неводные стерильные суспензии, которые мо-

гут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Приемлемые липофильные растворители или носители включают в себя жирные масла, такие как сезамовое масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать приемлемые стабилизаторы или средства, которые усиливают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депопрепарата. Такие долго действующие составы могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, соединения могут быть составлены, например, с приемлемыми полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных удобным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакантовая камедь.

Фармацевтические композиции могут быть введены местным путем, который является несистемным введением. Он включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением внешне на эпидермис или в буккальную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение практически не попадает в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, приемлемые для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, приемлемые для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, а также капли, приемлемые для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001 до 10% мас./мас., например, от 1 до 2% по массе состава.

Фармацевтические композиции для введения ингаляцией удобно доставляют с помощью инсультатора, небулайзера, упаковок под давлением или других удобных средств доставки распыляемого аэрозоля. Упаковки под давлением могут содержать приемлемый газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой приемлемый газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмерянного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсультации фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и приемлемой порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в однократной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсультатора.

Следует учитывать, что вдобавок к ингредиентам, особенно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в уровне техники, с учетом типа представляющего интерес состава, например, средства, приемлемые для перорального введения, могут включать в себя ароматизаторы.

Способы введения дозы и режимы лечения

Согласно одному варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, используют в получении медицинских препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, который получит пользу от модулирования активности соматостатина. Способы лечения какого-либо из заболеваний или состояний, описываемых в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в этом, включают введение фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(ия), описываемое в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят больному, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного задерживания по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, в том числе без ограничения клиническим испытанием с повышением дозы и/или с определением оптимальной дозы.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описываемые в настоящем документе, вводят больному, восприимчивому или иным образом подверженному риску кон-

кретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или доза". В этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья больного, массы и т.п. При использовании для больного эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и хода заболевания, нарушения или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактическое лечение предусматривает введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, а на данный момент находится с состоянием ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно некоторым вариантам осуществления, если состояние больного не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений осуществляют постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении жизни больного, для улучшения или иным образом контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния больного.

Как только произошло улучшение состояния больного, вводят поддерживающую дозу при необходимости. Впоследствии согласно определенным вариантам осуществления дозировку или частоту введения, или и то, и другое снижают как функцию симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, нарушения или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления, однако, для больного требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, отличительные признаки (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, хотя определяется согласно конкретным обстоятельствам, включающим в себя, например, конкретное средство, подлежащее введению, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъект или реципиент, подлежащий лечению.

В целом, однако, дозы, применимые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 до 2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления желаемую дозу удобно представляют в виде однократной дозы или поделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в сутки.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозировки, соответствующие соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описываемым в настоящем документе, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного ингредиента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основании ряда переменных в отношении отдельного режима лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и однократные дозировки изменяют в зависимости от числа переменных, в том числе без ограничения от активности используемого соединения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, способа введения, требований отдельного субъекта, тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, и оценки практикующего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, в том числе без ограничения определение LD_{50} и ED_{50} . Отношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его выражают как отношение LD_{50} к ED_{50} . Согласно некоторым вариантам осуществления данные, полученные от анализов клеточных культур и исследований на животных, используют в составлении диапазона терапевтически эффективных суточных дозировок и/или количества терапевтически эффективных однократных дозировок для применения у млекопитающих, в том числе людей. Согласно некоторым вариантам осуществления количество суточных дозировок соединений, описываемых в настоящем документе, лежит в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED_{50} с минимальной токсичностью. Согласно некоторым вариантам осуществления диапазон суточных дозировок и/или количество однократных дозировок варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

Согласно какому-либо из вышеупомянутых аспектов предусматриваются дополнительные варианты осуществления, при которых эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят инъекцией млекопитающему; и/или (e) вводят местным путем млекопитающему; и/или (f) вводят несистемным путем или локально млекопитающему.

Согласно какому-либо из вышеупомянутых аспектов предусматриваются дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в соответствии с которыми (i) соединение вводят один раз в сутки или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

Согласно какому-либо из вышеупомянутых аспектов предусматриваются дополнительные варианты осуществления, предусматривающие несколько введений эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в соответствии с которыми (i) соединение вводят непрерывно или периодически: в виде отдельной дозы; (ii) время между каждым из нескольких введений составляет 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает отдых от лекарственного средства, при этом введение соединения временно прекращают или дозу соединения, подлежащую введению, временно снижают; в конце отдыха от лекарственного средства дозирование соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность отдыха от лекарственного средства варьирует от 2 суток до 1 года.

Комбинированные виды лечения

В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описываемых в настоящем документе, повышается за счет введения усиливающего действие средства (т.е. само по себе усиливающее действие средство обладает минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством суммарная терапевтическая польза для больного усиливается).

Или согласно некоторым вариантам осуществления польза, испытываемая больным, повышается за счет введения одного из соединений, описываемых в настоящем документе, с другим средством (что также предусматривает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая большую суммарную пользу, чем при введении любого из терапевтических средств отдельно.

В любом случае независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, суммарная польза, испытываемая больным, заключается в аддитивном действии двух терапевтических средств или в том, что больной испытывает синергический эффект.

Для комбинационных терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.д. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

При комбинационных видах терапии несколько терапевтических средств (одно из которых является одним из соединений, описываемых в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение осуществляют одновременно, то несколько терапевтических средств обеспечивают, исключительно в качестве примера, в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные терапевтические средства вводят до, в ходе или после возникновения заболевания или состояния, и время осуществления введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют в качестве профилактики и вводят непрерывно субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту на протяжении или как можно скорее после появления симптомов. Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, вводят, как только возможно, после выявления или подозрения на начало заболевания или состояния и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления период, необходимый для лечения, варьирует, и период лечения регулируют с учетом конкретных потребностей каждого субъекта.

Примеры

Как используется выше и по всему настоящему описанию настоящего изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, следует рассматривать как имеющие следующие значения.

Сокращения

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид;

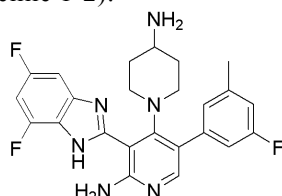
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид;

PdAMphos или Pd (amphos)Cl₂: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II);
 Pd(DTBPF)Cl₂: [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
 P(t-Bu)₃: три-трет-бутилфосфин;
 HBF₄: тетрафторборная кислота;
 DBU: 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен; DIEA: N,N-диизопропилэтиламин;
 препаративная HPLC: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;
 LC-MS: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
 MS: масс-спектрометрия;
 AcOH: уксусная кислота;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 HCl: хлористоводородная кислота или гидрохлорид; MeCN, или CH₃CN, или ACN: ацетонитрил; m-CPBA: 3-хлорпербензойная кислота;
 H₂O: вода;
 DMSO: диметилсульфоксид;
 DMF: диметилформамид;
 DCM: дихлорметан;
 NBS: N-бромсукцинимид;
 Br₂: бром;
 NCS: N-хлорсукцинимид;
 к. т.: комнатная температура;
 SST: соматостатин;
 SSTR: соматостатиновый рецептор; TBAF: тетрабутиламмония фторид;
 ч.: часы;
 ч.: час;
 мин.: минута;
 N₂: газообразный азот; мг: миллиграммы; мл: миллилитр;
 экв.: эквиваленты; ммоль: миллимоль осад.: осадки;
 K₂CO₃: карбонат калия;
 NaHCO₃: бикарбонат натрия; OsO₄: тетраоксид осмия; t-BuOH: трет-бутиловый спирт;
 EtOAc: этилацетат;
 Na₂SO₄: сульфат натрия.

Следующие примеры представлены исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Синтез соединений

Пример 1. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин (соединение 1-2).



Стадия 1-1. Получение трет-бутил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамата (0,81 г, 3,16 ммоль), 4-Восаминопиперидина (1,2 г, 1,9 экв.) и DIEA (1,6 мл, 2,5 экв.) в ACN (20 мл) взбалтывали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления летучего растворителя. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в названии соединения (0,48 г, 48%). MS (M+H)⁺=321,3.

Стадия 1-2. Получение трет-бутил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В раствор трет-бутил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (2,2 г, 6,87 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли NBS (1,6 г, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали в течение 15 минут при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в названии соединения (1,7 г, 63%). MS (M+H)⁺=399,1.

Стадия 1-3. Получение трет-бутил-N-{1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. Смесь трет-бутил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (1,6 г, 4,0 ммоль), 3-фтор-5-метилбориновой кислоты (1,0 г, 1,7 экв.), PdCl₂(t-Bu)₂PPhNMe₂)₂ (280 мг, 0,4 ммоль) и K₂CO₃ (1,1 г, 2 экв.) в диоксане/H₂O (10/1=20 мл/2,0 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 минут, а затем закупоривали. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1,2 часа при 80°C и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через прокладку из целита и летучий растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хро-

матографией с получением указанного в названии соединения (1,35 г, 79%). MS (M+H)⁺=429,4.

Стадия 1-4. Получение трет-бутил-N-{1-[2-амино-3-(5,7-Дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата.

Смесь трет-бутил-N-{1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (1,7 г, 3,97 ммоль) и 3,5-дифтор-1,2-диаминобензола (0,69 г, 1,2 экв.) в DMF/H₂O (9/1=15 мл/1,7 мл) взбалтывали при 100°C в течение 5 суток в атмосферном кислороде. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (~120 мл) с образованием осадков, которые фильтровали, промывали с помощью H₂O и гексана и сушили. Твердое вещество очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (0,81 г, 37%). MS (M+H)⁺=553,4.

Стадия 1-5. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-Дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин. В раствор трет-бутил-N-{1[2-амино-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (0,8 г, 1,44 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали для удаления летучего растворителя. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с использованием ACN/H₂O с 0,1% TFA. Чистые фракции объединяли и подщелачивали до pH ~10 с помощью насыщенного NaHCO₃. Продукт осаждали в водном слое в ходе удаления летучего ACN. Твердые осадки собирали, промывали с помощью H₂O и гексана и сушили с получением указанного в названии соединения (0,46 г, 70%) в виде белого порошка. MS (M+H)⁺=453,2.

Стадия 1-6. Получение HCl соли. Продукт, описанный на стадии 1-5, растворяли в диоксане или DCM. Полученный раствор обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (~2,5 экв.) и взбалтывали в течение 10 минут при комнатной температуре. Раствор концентрировали под высоким вакуумом с получением конечного продукта в виде двух HCl солей.

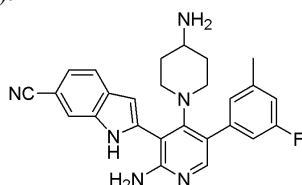
Следующие соединения получали подобно примеру 1 с соответствующими замещающими реагентами, растворителями и субстратами на разных стадиях, и могут потребоваться дополнительные модификации функциональных групп на бензимидазольной боковой цепи с помощью хорошо известной химии с соответствующими реагентами, и может быть получена другая соль, такая как соль TFA или соль муравьиной кислоты.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-1	451,3
1-3	453,1
1-6	435,4
1-7	481,2
1-8	447,3

1-9	496,5
1-10	431,2
1-11	435,2
1-12	442,2
1-13	477,2
1-14	501,2
1-15	453,2
1-16	489,4
1-17	490,2
1-18	504,3
1-19	487,5
1-20	473,3
1-21	442,1
1-23	490,2
1-24	504,3
1-25	458,3
1-26	490,4
1-27	490,2
1-31	497,2
1-32	462,4
1-41	472,2
1-42	476,2
1-45	490,3
1-46	505,3
1-51	418,4
1-52	418,2
1-53	495,5
1-54	469,2
1-59	465,2
1-60	490,2

1-61	492,3
1-66	459,2
1-67	469,4
1-73	451,1
1-74	490,2
1-76	504,3
1-77	473,3
1-78	449,2
1-79	469,2
1-80	465,3
1-81	455,1
1-82	473,1
1-83	461,2
1-84	461,2
1-85	480,1
1-86	505,2
1-87	510,1
1-88	510,2
1-90	485,2
1-91	465,5
1-92	467,5
1-93	447,5
1-94	481,2
4-2	456,2
4-3	474,2
4-10	479,3

Пример 2. 2-[2-Амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-(фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил)-1Н-индол-6-карбонитрил (соединение 1-33).



Стадия 2-1. Получение трет-бутил-N-[1-(2-амино-5-бромпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь 2-амино-5-бром-4-фторпиридина (0,15 г, 0,78 ммоль), 4-Вос-аминопиперидина (0,31 г, 2,0 экв.) и DIEA (0,33 мл, 2,5 экв.) в DMSO (3 мл) взбалтывали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H₂O с образованием твердого вещества. Твердое вещество собирали, промывали с помощью H₂O и ~10% АсОН в H₂O и сушили с получением указанного в названии соединения (0,23 г, 79%). MS (M+H)⁺=371,1.

Стадия 2-2. Получение трет-бутил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-[1-(2-амино-5-бромпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,11 г, 0,29 ммоль), 3-фтор-5-метилбориновой кислоты (91 мг, 2,0 экв.), PdCl₂(t-Bu)₂PPhMe₂)₂ (21 мг, 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (82 мг, 2 экв.) в диоксане/H₂O (10/1=3 мл/0,3 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 минут, а затем закупоривали. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1,5 часа при 75°C и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через про-

кладку из целита и летучий растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в названии соединения (0,1 г, 83%). MS (M+H)⁺=401,5.

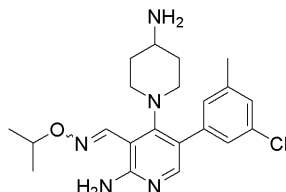
Стадия 2-3. Получение трет-бутил-N-{1-[2-амино-3-бром-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В раствор трет-бутил-N-{1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (0,1 г, 0,25 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли NBS (60 мг, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали в течение 10 минут при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (73 мг, 61%). MS (M+H)⁺=479,0.

Стадия 2-4. Получение трет-бутил-N-{1-[2-амино-3-(6-циано-1H-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. Смесь трет-бутил-N-{1-[2-амино-3-бром-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (70 мг, 0,15 ммоль), (6-циано-1H-индол-2-ил)бориновой кислоты (55 мг, 2,0 экв.), PdCl₂(tBu₂PPhMe₂)₂ (21 мг, 0,029 ммоль) и K₂CO₃ (42 мг, 2 экв.) в диоксане/H₂O (10/1=2,5 мл/0,25 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 минут, а затем закупоривали. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1,0 часа при 80°C и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через прокладку из целита и летучий растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в названии соединения (40 мг, 51%). MS (M+H)⁺=541,3.

Стадия 2-5. Получение 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1H-индол-6-карбонитрила. В раствор трет-бутил-N-{1-[2-амино-3-(6-циано-1H-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (38 мг, 0,07 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1,5 часа при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (16 мг, 53%). MS (M+H)⁺=441,5.

Стадия 2-6. Получение HCl соли. Продукт, описанный на стадии 2-5, растворяли в диоксане или DCM. Полученный раствор обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (~2,5 экв.) и взбалтывали в течение 10 минут при комнатной температуре. Раствор концентрировали под высоким вакуумом с получением конечного продукта в виде двух HCl солей.

Пример 3. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2-илокси)имино]метилпиридин-2-амин (соединение 1-37).



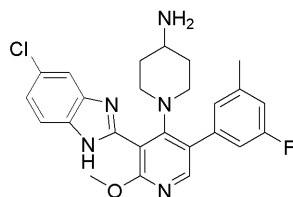
Стадия 3-1. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2-илокси)имино]метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (45 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.), полученный способом, подобным описанному на стадии 1-1 - стадии 1-3 в примере 1, метанол (2 мл), O-(пропан-2-ил)гидроксиламина гидрохлорид (13 мг, 0,12 ммоль, 1,20 экв.), пиридин (9 мг, 0,11 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор взбалтывали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 50 мг (99%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=536,2.

Стадия 3-2. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2-илокси)имино]метилпиридин-2-аминтрифторацетата. В 50-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(1E)-(пропан-2-илокси)имино]метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (50 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.), трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при 50°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной HPLC при следующих условиях (Waters-2767): колонка X-bridge RP18 5 мкм, 19×100 мм; подвижная фаза, А представляет собой 0,03% трифторуксусную кислоту в воде, а В представляет собой CH₃CN (от 25% CH₃CN до 80% в течение 15 минут); детектор, UV 220 и 254 нм. Это давало 32,6 мг (68%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=402,2.

Следующие соединения в виде либо смеси цис/транс-изомеров, либо только транс-изомер или только цис-изомер получали подобно примеру 3 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-34	386,2
1-35	400,2
1-36	396,3
1-38	416,3
1-39	360,2
2-12	431,2

Пример 4. 1-[3-(5-Хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 2-2).



Стадия 4-1. Получение трет-бутил-N-[1-(3-формил-2-метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь 4-хлор-3-формил-2-метоксипиридина (0,43 г, 2,51 ммоль), 4-Вос-аминопиперидина (0,7 г, 3,5 ммоль) и DIEA (1,0 мл, 2,5 экв.) в ACN (14 мл) взбалтывали при 100°C в течение 40 минут. После удаления летучего растворителя остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в названии соединения (0,84 г, 100%). MS (M+H)⁺: 336,5.

Стадия 4-2. Получение трет-бутил-N-[1-(5-бром-3-формил-2-метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В раствор трет-бутил-N-[1-(3-формил-2-метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,29 г, 0,86 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли NBS (0,2 г, 1,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию завершали за 20 минут, и продукт образовывался в виде осадков в ходе реакции. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью ACN и гексана и сушили с получением указанного в названии соединения (0,27 г, 77%). MS (M+H)⁺=414,2.

Стадия 4-3. Получение трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. Указанное в названии соединение получали способом, подобным описанному на стадии 1-3 в примере 1. MS (M+H)⁺=444,4.

Стадия 4-4. Получение N-[1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-5-[[2-метилпропокси)имино]метил]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь третбутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (85 мг, 0,19 ммоль), 4-хлор-1,2-диаминобензола (30 мг, 1,1 экв.) в DMF/H₂O (9/1=1,5 мл/0,16 мл) взбалтывали при 90°C на протяжении ночи в атмосферном кислороде. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (75 мг, 75%). MS (M+H)⁺=566,4.

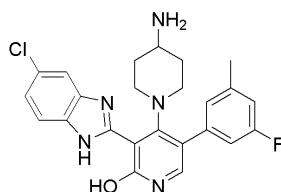
Стадия 4-5. Получение 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин. Указанное в названии соединение получали способом, подобным описанному на стадии 1-5 в примере 1. MS (M+H)⁺=466,3.

Стадия 4-6. Получение АсОН соли. Продукт в виде свободного основания, описанного на стадии 4-5, растворяли в ACN или DCM. Полученный раствор обрабатывали с помощью АсОН (~2,0 экв.) и взбалтывали в течение 10 минут при комнатной температуре. Раствор концентрировали под высоким вакуумом с получением конечного продукта в виде АсОН соли.

Следующие соединения получали подобно примеру 4 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
2-1	450,2
2-3	462,4
2-5	468,4
2-6	473,2
2-8	457,2
2-9	467,0
2-13	467,4
2-14	470,2

Пример 5. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол (соединение 2-4).

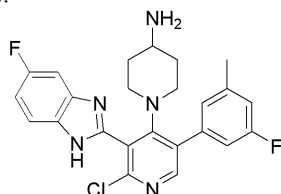


Стадия 5-1. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ола. В раствор 1-[3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амина (20 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 н. HCl (53 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь взбалтывали в течение 2 часов при 70°C. После удаления летучего растворителя, остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (6,5 мг, 34%). MS (M+H)⁺=452,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 5 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
2-7	454,2
2-10	436,3

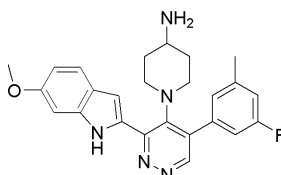
Пример 6. 1-[2-Хлор-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 2-11).



Стадия 6-1. Получение 1-[2-хлор-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амина. Суспензию 4-(4-аминопиперидин-1-ил)3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ола (180 мг, 0,41 ммоль) в POCl₃ (3,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно выливали на лед.

Реакционную смесь подщелачивали с помощью 50% NaOH и экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1 раз), сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18 с получением указанного в названии соединения (26 мг, 14%). MS (M+H)⁺=454,3.

Пример 7. 1-[5-(3-Фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 3-5).



Стадия 7-1. Получение трет-бутил-N-[1-(5-хлор-3-гидроксипиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В смесь 4,5-дихлорпиридазин-3-ола (10,00 г, 60,61 ммоль) и трет-бутил-N-(пиперидин-4-

ил)карбамата (14,57 г, 72,73 ммоль) под азотом добавляли диоксан (200 мл) и NaHCO_3 (7,64 г, 90,92 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 дня. Смесь концентрировали в вакууме и остаток (взвесь) растирали с DCM. Первое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением более полярного нежелательного трет-бутил-N-[1-(5-хлор-6-гидроксипиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Фильтрат концентрировали в вакууме досуха и растирали с MeOH. Второе твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением менее полярного желательного продукта. С фильтратом повторяли описанную выше процедуру растирания с DCM или MeOH для получения большего количества продукта. В целом реакция давала желаемый продукт (9,81 г, 49,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 329,3$.

Стадия 7-2. Получение трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-гидроксипиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В смесь трет-бутил-N-[1-(5-хлор-3-гидроксипиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (4,00 г, 12,17 ммоль), (3-фтор-5-метилфенил)бориновой кислоты (3,748 г, 24,34 ммоль), $\text{Pd}[\text{t-Bu}_2\text{P}(4\text{-NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4)]_2\text{Cl}_2$ (0,86 г, 1,22 ммоль) и K_2CO_3 (5,41 г, 39,12 ммоль) в закупориваемой пробирке добавляли диоксан (40 мл) и воду (4,0 мл). Смесь барботировали с N_2 (газообразным) в течение 10 минут, а затем нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (2,81 г, 57,3% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 403,5$.

Стадия 7-3. Получение трет-бутил-N-{1-[3-хлор-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. К трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-гидроксипиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамату (2,81 г, 6,97 ммоль) добавляли POCl_3 (20 мл, 0,214 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь осторожно выливали на лед и взбалтывали на протяжении ночи. Затем смесь подщелачивали с помощью NaOH (приблизительно 45 г) в ледяной бане, с последующим добавлением MeOH (20 мл) и Woc_2O (3 мл). После взбалтывания при комнатной температуре в течение 30 минут смесь концентрировали в вакууме досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (1,36 г, 46,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 421,3$.

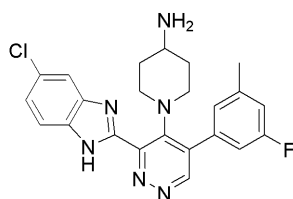
Стадия 7-4. Получение трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В смесь трет-бутил-N-{1-[3-хлор-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (100,0 мг, 0,24 ммоль), 6-метокси-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (130,0 мг, 0,48 ммоль), $\text{Pd}[\text{t-Bu}_2\text{P}(4\text{-NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4)]_2\text{Cl}_2$ (16,9 мг, 0,024 ммоль) и K_2CO_3 (98,7 мг, 0,71 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь барботировали с N_2 в течение 10 минут, а затем нагревали при 100°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (59,2 мг, 46,6% выход) в виде желтого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 532,3$.

Стадия 7-5. Получение 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин дигидрохлорида. В раствор трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (59,2 мг, 0,111 ммоль) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18. Чистые фракции объединяли, подщелачивали с помощью насыщенного NaHCO_3 (водн.) и концентрировали для удаления MeCN. Водный остаток экстрагировали с помощью DCM (3 раза) и объединенные органические продукты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением нейтрального продукта, который растирали с 2 н. HCl в эфире (0,2 мл) с получением 2 HCl солей указанного в названии соединения (47,1 мг, 0,0934 ммоль, 84,1% выход) в виде золотисто-желтого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 432,4$.

Следующие соединения получали подобно примеру 7 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-1	436,4
3-2	436,3
3-4	420,4
3-6	436,1
3-7	435,8
3-8	420,3
3-9	431,9
3-11	466,1
3-12	427,1
3-15	470,5
3-16	415,9
3-17	427,4
3-18	460,1
3-19	445,3
3-20	475,2
3-23	427,2

Пример 8. 1-[3-(5-Хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 3-3).



Стадия 8-1. Получение трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[(Е)-2-фенилэтенил]пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. Указанное в названии соединение получали в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 7, стадия 7-3. MS (M+H)⁺=489,4.

Стадия 8-2. Получение трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В раствор трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[(Е)-2-фенилэтенил]пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (161,9 мг, 0,33 ммоль) в смешанном растворителе диоксана (5 мл) и воды (1 мл) добавляли раствор OsO₄ (8,4 мг, 0,03 ммоль) в t-BuOH (0,4 мл), а затем периодат натрия (389,4 мг, 1,82 ммоль). Смесь взбалтывали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза). Объединенные органические продукты концентрировали в вакууме досуха и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (120,0 мг, 87,6% выход) в виде коричневой смолы.

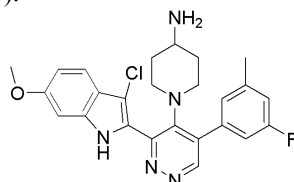
Стадия 8-3. Получение трет-бутил-N-{1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В раствор трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (120,0 мг, 0,29 ммоль) в смешанном растворителе DMF (6 мл) и воды (0,6 мл) добавляли 4-хлорбензол-1,2-диамин (62,0 мг, 0,435 ммоль). Смесь нагревали при 80°C на протяжении выходных. Смесь концентрировали до половины объема и очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18. Чистые фракции объединяли, подщелачивали с помощью насыщенного NaHCO₃ (водн.) и концентрировали для удаления MeCN. Водный остаток экстрагировали с помощью DCM (3 раза), объединенные органические продукты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в названии соединения (86,4 мг, 55,5% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (M+H)⁺=537,5.

Стадия 8-4. Получение 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин дигидрохлорида. Указанное в названии соединение получали в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 7, стадия 7-5. MS (M+H)⁺=437,3.

Следующие соединения получали подобно примеру 8 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-10	433,2
3-13	420,8
3-22	428,3

Пример 9. 1-[3-(3-Хлор-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 3-21).



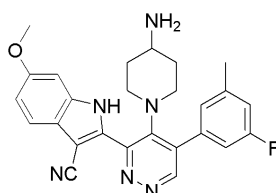
Стадия 9-1. Получение трет-бутил-N-{1-[3-(3-хлор-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата. В раствор трет-бутил-N-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (из примера 6, стадия 6-4) (126,0 мг, 0,24 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NCS (63,3 мг, 0,47 ммоль). Смесь взбалтывали при в течение 10 минут. Было показано очень небольшое количество продукта, поэтому добавляли больше NCS (31,6 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь продолжали взбалтывать при комнатной температуре в течение 10 минут. Непрореагировавший исходный материал все еще оставался, но реакцию останавливали путем гашения водой и насыщенным Na₂S₂O₃ (водн.). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2X) и объединенные органические продукты концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (69,5 мг, 51,9% выход). MS (M+H)⁺=566,5.

Стадия 9-2. Получение 1-[3-(3-хлор-6-метокси-1Н-индол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-амин дигидрохлорида. Указанное в названии соединение получали в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 7, стадия 7-5. MS (M+H)⁺=466,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 9 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-14	470,1
3-24	461,2

Пример 10. 2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-6-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил (соединение 3-25).



Стадия 10-1. Получение 2-[1-(5-хлор-3-гидроксипиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона. Указанное в названии соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 6, стадия 6-1. MS (M+H)⁺=358,8.

Стадия 10-2. Получение 2-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-гидроксипиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона. Указанное в названии соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 7, стадия 7-2. MS (M+H)⁺=433,2.

Стадия 10-3. Получение 2-{1-[3-хлор-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона. К 2-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-гидроксипиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диону (325 мг, 0,91 ммоль) добавляли POCl₃ (3 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь осторожно выливали на лед, твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали с помощью воды с получением указанного в названии соединения (379,4 мг, 92,8%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=451,1.

Стадия 10-4. Получение 2-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1Н-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона. Указанное в названии соединение получали в виде коричневого твердого вещества с использованием способа, подобного описываемому в примере 7,

стадия 7-4. MS (M+H)⁺=562,4.

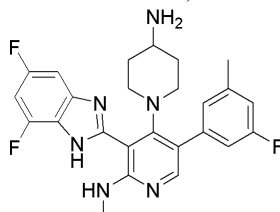
Стадия 10-5. Получение 2-{4-[4-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил}-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила. В суспензию 2-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (48,0 мг, 0,09 ммоль) в смешанном растворителе DMF (0,5 мл) и MeCN (5 мл) при 0°C добавляли раствор хлорсульфонилоцианата (0,020 мл) в MeCN (0,2 мл). Смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливали в ледяную воду, подщелачивали с помощью насыщенного NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединенные органические продукты концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в названии соединения (21,8 мг, 43,5%) в виде коричневого твердого вещества. MS (M+H)⁺=586,6.

Стадия 10-6. Получение 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридазин-3-ил]-6-метокси-1H-индол-3-карбонитрила дигидрохлорида. В суспензию 2-{1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-метокси-1H-индол-2-ил)пиридазин-4-ил]пиперидин-4-ил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (21,8 г, 0,0372 ммоль) в EtOH (2 мл) в закупоренной пробирке добавляли гидразина моногидрат (5 капель) и смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на колонке C18. Чистые фракции объединяли, подщелачивали с помощью насыщенного NaHCO₃ (водн.) и концентрировали для удаления MeCN. Водный остаток экстрагировали с помощью DCM (3 раза), объединенные органические продукты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением нейтрального соединения, которое растирали с 2 н. HCl в эфире (0,2 мл) с получением 2 HCl солей указанного в названии соединения (9,0 мг, 45,7%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=457,4.

Следующие соединения получали подобно примеру 10 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
3-26	452,3

Пример 11. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиперидин-2-амин (соединение 1-48).



Стадия 11-1. Получение трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(метиламино)пиперидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиперидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (500 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (140 мг, 3,50 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформамид (5 мл), CH₃I (200 мг, 1,41 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 30 минут при 50°C. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной HPLC при следующих условиях (Waters I): колонка X bridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза: вода с 0,1% NH₄OH и CH₃CN (45% CH₃CN до 85% в течение 13 минут); детектор UV 220 и 254 нм, что давало 165 мг (32%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=443,2. Положение метилирования подтверждали с помощью эксперимента ЯМР NOE.

Стадия 11-2. Получение трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиперидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(метиламино)пиперидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (165 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), Na₂S₂O₅ (142 мг, 2,00 экв.), NMP (3 мл), воду (0,3 мл), 3,5-дифторбензол-1,2-диамин (165 мг, 1,14 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 8 часов при 100°C. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной HPLC при следующих условиях (Waters I): колонка X bridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и CH₃CN (5% CH₃CN до 55% в течение 12 минут); детектор UV 220 и 254 нм, с получением 60 мг (28%) указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества. MS (M+H)⁺=567,5.

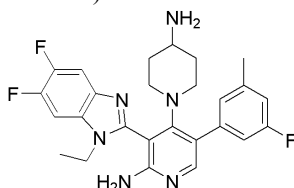
Стадия 11-3. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиперидин-2-амин гидрохлорида. В 50 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиперидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (60 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1,5 мл), трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при 25°C, а затем концентрировали

под вакуумом. 5 мл 1 М HCl добавляли к остатку и смесь сушили замораживанием, что давало 49,0 мг (92%) указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества. MS (M+H)⁺=467,2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, частей на миллион): δ 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H).

Следующие соединения получали подобно примеру 11 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-28	465,2
1-30	479,2
1-49	481,3
1-50	481,3
1-55	467,2
1-70	456,2
1-71	461,2
1-72	465,1
1-75	483,2
1-89	474,2
4-1	479,2

Пример 12. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этил-5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин (соединение 1-5).



Стадия 12-1. Получение трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамата. В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)карбамат (15,0 г, 65,60 ммоль, 1,00 экв.), безводный тетрагидрофуран (300 мл). Затем туда добавляли n-BuLi (2,5 М, 55,1 мл, 2,00 экв.) каплями со взбалтыванием при -78°C в течение 30 минут, с последующим добавлением N,N-диметилформамида (15,1 мл, 3,00 экв.) каплями со взбалтыванием при -78°C в течение 5 минут. Полученный раствор взбалтывали еще 1 час при -78°C, а затем осторожно гасили 300 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, объединенные органические продукты промывали с помощью 3×300 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации для удаления твердого вещества раствор концентрировали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением 12,0 г (71%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=257,1.

Стадия 12-2. Получение бензил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамат (8,1 г, 31,56 ммоль, 1,00 экв.), бензил-N(пиперидин-4-ил)карбамат (8,1 г, 34,57 ммоль, 1,10 экв.), DIEA (12,2 г, 94,40 ммоль, 3,00 экв.), ACN (100 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 16 часов при 85°C, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:3) с получением 4,6 г (41%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=355,2.

Стадия 12-3. Получение бензил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В 100-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат (4,5 г, 12,70 ммоль, 1,00 экв.), NBS (2,9 г, 16,29 ммоль, 1,30 экв.), DCE (50 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 40 минут при 85°C, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением 3,9 г (71%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=433,1/435,1.

Стадия 12-4. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 100-мл круглодонную колбу, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали бензил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат (4,5 г, 12,70 ммоль, 1,00 экв.), NBS (2,9 г, 16,29 ммоль, 1,30 экв.), DCE (50 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 40 минут при 85°C, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением 3,9 г (71%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=433,1/435,1.

ил]карбамат (3,9 г, 9,00 ммоль, 1,00 экв.), (3-фтор-5-метилфенил)бориновую кислоту (2,8 г, 18,19 ммоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 мг, 0,22 ммоль, 0,02 экв.), $t\text{-Bu}_3\text{P}$ (400 мг), K_3PO_4 (5,7 г, 3,00 экв.), THF (50 мл), воду (10 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при 30°C, разбавляли 200 мл H_2O , а затем экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата. Органические продукты сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации для удаления твердых веществ раствор концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (3:1) с выходом 3,1 г (74%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 463,2$.

Стадия 12-5. Получение бензил-N-[1-[2-амино-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (2,0 г, 4,32 ммоль, 1,00 экв.), 4,5-дифторбензол-1,2-диамин (3,1 г, 21,51 ммоль, 5,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл), воду (5 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 48 часов при 100°C. Полученный раствор разбавляли 200 мл H_2O , экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата, слой этилацетата промывали с помощью 3×100 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением 1,8 г (71%) указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 587,1$.

Стадия 12-6. Получение бензил-N-[1-[2-амино-3-(1-этил-5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 8 мл закупориваемую пробирку помещали бензил-N-[1-[2-амино-3-(5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (180 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (37 мг, 0,93 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформамид (2 мл), йодэтан (96 мг, 0,62 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при 50°C, затем разбавляли 100 мл H_2O . Смесь экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата и слой этилацетата промывали с помощью 3×100 мл солевого раствора, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь после фильтрации для удаления твердых веществ концентрировали под вакуумом и очищали препаративной TLC (PE:EA=1:1) с получением 120 мг (64%) указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 615,3$.

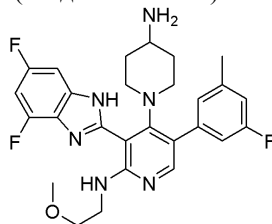
Стадия 12-7. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этил-5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин дигидрохлорида. В 50-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-3-(1-этил-5,6-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (120 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, что давало 65 мг (60%) указанного в названии соединения в виде грязно-белого твердого вещества. $\text{MS (M+H)}^+ = 481,2$. ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , частей на миллион): δ 8,23 (m, 3H), 8,11-7,81 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,41-0,98 (m, 6H), 0,59 (m, $J=12,9$ Гц, 1H).

Положение этила подтверждали с помощью эксперимента ЯМР NOE.

Следующие соединения получали подобно примеру 12 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-29	465,2
1-57	467,2

Пример 13. 3-(4,6-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)N-(2-метоксиэтил)-4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-амин (соединение 1-56).



Стадия 13-1. Получение трет-бутил-N-[1-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В 40-мл круглодонную колбу помещали 2,4-дихлорпиридин-3-карбальдегид (2,0 г, 11,36 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат (2,3 г, 11,48 ммоль, 1,00 экв.), ТЕА (3,5 г, 34,59 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при 40°C, а затем гасили с помощью 50 мл воды. Неочищенный продукт экстрагировали с помощью 3×20 мл

этилацетата и слой этилацетата промывали с помощью 4×20 мл солевого раствора, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:3) с получением 3,2 г (83%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=340,1/342,1.

Стадия 13-2. Получение трет-бутил-N-[1-[3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 40-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат (2,0 г, 5,89 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл), (метилсульфанил)натрия (500 мг, 7,13 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 4 часов при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили 20 мл воды. Неочищенный продукт экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата и этилацетат промывали с помощью 3×20 мл солевого раствора, затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, что давало 1,6 г (77%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=352,2.

Стадия 13-3. Получение трет-бутил-N-[1-[5-бром-3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 40-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (1,5 г, 4,27 ммоль, 1,00 экв.), DCE (20 мл), NBS (1,2 г, 6,74 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением 1,2 г (65%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=429,9/431,9.

Стадия 13-4. Получение трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50-мл круглодонную колбу, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[1-[5-бром-3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (1,0 г, 2,32 ммоль, 1,00 экв.), (3-фтор-5-метилфенил)бориновую кислоту (546 мг, 3,55 ммоль, 1,50 экв.), K₃PO₄ (1,5 г, 7,07 ммоль, 3,00 экв.), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (240 мг, 0,10 экв.), P(t-Bu)₃.BHF₄ (135 мг, 0,20 экв.), толуол (15 мл), воду (1,5 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток вносили в силикагелевую колонку с этилацетатом/петролейным эфиром, что давало 700 мг (66%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=460,2.

Стадия 13-5. Получение трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 8-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (200 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), 3,5-дифторбензол-1,2-диамин (184 мг, 1,28 ммоль, 3,00 экв.), Na₂S₂O₅ (166 мг, 2,00 экв.), NMP (3 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 48 часов при 120°C. Реакционную смесь затем гасили 10 мл воды и экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические продукты промывали с помощью 3×10 мл воды и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:4) с выходом 200 мг (79%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=584,3.

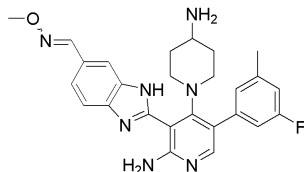
Стадия 13-6. Получение трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метансульфинилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метилсульфанил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (200 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), mCPBA (73,3 мг, 0,42 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем разбавляли 10 мл воды. Неочищенный продукт экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и этилацетат промывали с помощью 3×10 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 200 мг (97%) указанного в названии соединения в виде серого твердого вещества. MS (M+H)⁺=600,3.

Стадия 13-7. Получение трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 8-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метансульфинилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (80 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), 2-метоксиэтан-1-амин (1 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 12 часов при 100°C. После концентрирования неочищенный продукт очищали препаративной TLC с этилацетатом/петролейным эфиром (1:20) с получением 50 мг (61%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=611,4.

Стадия 13-8. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин. В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[1-

[3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (50 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл), трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC при следующих условиях (Prep-HPLC-013): колонка SunFire Prep C18 OBD Column, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 11,0% ACN до 23,0% в течение 6 минут, удерживание 95,0% в течение 1 минуты, удерживание 11,0% в течение 1 минуты); детектор 220 нм, с получением 33,8 мг (66%) указанного в названии соединения в виде грязно-белого твердого вещества соли трифторуксусной кислоты. MS $(M+H)^+ = 511,3$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , частей на миллион): δ , 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 3H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,23-7,00 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,453,43 (m 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,90-2,88 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 2H).

Пример 14. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{6-[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин (1-40).



Стадия 14-1. Получение метил-2-[2-амино-4-(4-[(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата. В 40-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (400 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.), метил 3,4-диаминобензоат (575 мг, 3,46 ммоль, 4,00 экв.), $Na_2S_2O_5$ (329 мг, 2,00 экв.), NMP (10 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 48 часов при 120°C. Полученный раствор разбавляли 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали с помощью 3×20 мл воды. Полученную смесь промывали с помощью 3×20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия. Затем твердые вещества отфильтровывали, раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (4:1) с получением 240 мг (46%) указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества. MS $[M+H]^+ = 609,0$.

Стадия 14-2. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[6-(гидроксиметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-[2-амино-4-(4-[(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат (120 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл). Затем туда добавляли $LiAlH_4$ (27 мг, 0,71 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C. Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем гасили 10 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 2×20 мл этилацетата и объединенный органический слой промывали с помощью 3×20 мл воды, а затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации для удаления твердого вещества полученный раствор концентрировали и остаток вносили в силикагелевую колонку с дихлорметаном/метанолом, что дало 35,0 мг (31%) указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: $[M+H]^+ = 581,3$.

Стадия 14-3. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-формил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 8-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[6-(гидроксиметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (35 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.), CH_3CN (5 мл), IBX (34 мг, 0,12 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 24 часов при комнатной температуре, а затем добавляли 10 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и объединенный этилацетат промывали с помощью 3×10 мл воды, затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации для удаления твердого вещества полученный раствор концентрировали под вакуумом с выходом 30 мг (86%) указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества. MS: $[M+H]^+ = 579,2$.

Стадия 14-4. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[6-[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 8-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(6-формил-5,6-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.), O-метилгидроксиламина гидрохлорид (13 мг, 0,16 ммоль, 3,00 экв.), метанол (2 мл), пиридин (8,2 мг, 0,10 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 5 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали под вакуумом с выходом 35 мг указанного в названии соединения в виде неочищенного желтого твердого вещества. MS: $[M+H]^+ = 608,3$.

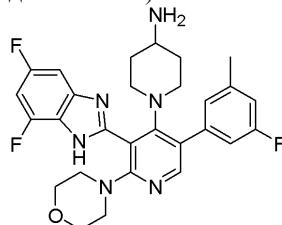
Стадия 14-5. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3[6-

[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин. В 8-мл круглодонную колбу помещали бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[6[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (35 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 1 часа при 50°C, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC, что давало 2,5 мг (7%) указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества соли трифторуксусной кислоты. MS: $[M+H]^+ = 474,2$. Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, частей на миллион): δ 8,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,19-7,00 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,612,53 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H).

Следующие соединения получали подобно примеру 14 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-22	460,2
1-44	474,3
1-47	459,2

Пример 15. 1-[3-(5,7-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 4-8).



Стадия 15-1. Получение трет-бутил-N-[1-[3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-[1-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата, полученного на стадии 13-1 (500 мг, 1,47 ммоль), и морфолина (5 мл) нагревали при 100°C в закупоренной пробирке в течение 5 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем ее разбавляли водой и неочищенный продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали после отфильтровывания твердого вещества с получением желаемого продукта, трет-бутил-N-[1-[3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата, в виде желтого твердого вещества (530 мг). MS: $[M+H]^+ = 391,2$.

Стадия 15-2. Получение трет-бутил-N-[1-[5-бром-3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Во взбалтываемый раствор DCM (5 мл), содержащий трет-бутил-N-[1-[3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (300 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв.), добавляли NBS (138 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира, что давало указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества (290 мг). MS: $[M+H]^+ = 469,2, 471,2$.

Стадия 15-3. Получение трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Под N₂ в толуоле (10 мл) смешивали трет-бутил-N-[1-[5-бром-3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (280 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.), (3-фтор-5-метилфенил)бориновую кислоту (275 мг, 1,79 ммоль, 3,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.), P(t-Bu)₃ (60 мг), воду (1 мл) и K₃PO₄ (379 мг, 3,00 экв.) и взбалтывали в течение 2 часов при 70°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт экстрагировали с помощью этилацетата, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (240 мг). MS: $[M+H]^+ = 449,3$.

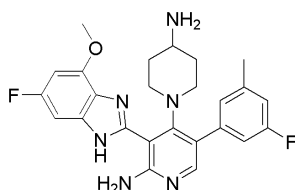
Стадия 15-4. Получение 1-[3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин. Смесь трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), 3,5-дифторбензол-1,2-диамин (58 мг, 0,40 ммоль, 2,00 экв.) и Na₂S₂O₅ (76 мг, 2,00 экв.) в DMSO (2 мл) нагревали со взбалтыванием в закупоренной пробирке в течение 16 часов при 120°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD Column, 19×150 мм, 5 мкм; подвижные фазы: A=вода (0,05% TFA), B=ACN (0,05% TFA), B от 10,0% до 33,0% в течение 6 минут; детектор UV 220 нм. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и сушили замораживанием с получением указанного в названии соединения в виде грязно-белого твердого вещества

(46,1 мг). MS: $[M+H]^+ = 523,3$. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,04 (s, 2H), 7,28 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05-6,89 (m, 3H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 4H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,07-0,95 (m, 2H).

Следующие соединения получали подобно примеру 15 с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на разных стадиях.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
4-4	475,3
4-5	481,3
4-6	493,2
4-7	523,3
4-9	509,5
4-11	520,3

Пример 16. 4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин (1-58).



Стадия 16-1. Получение 5-фтор-3-метокси-2-нитроанилина. В 40-мл закупориваемую пробирку помещали 3,5-дифтор-2-нитроанилин (2 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.), метанол (20 мл), гидроксид калия (2 г, 35,6 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при комнатной температуре, добавляли 100 мл H_2O , экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. После отфильтровывания твердых веществ полученный раствор концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью силикагелевой колонки, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением желаемого 5-фтор-3-метокси-2-нитроанилина (1,1 г) в виде желтого твердого вещества и более полярного незначительного изомера 3-фтор-5-метокси-2-нитроанилина (300 мг) в виде желтого твердого вещества. Для указанного в названии соединения: 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$, частей на миллион): δ 6,50 (s, 2H), 6,27 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Стадия 16-2. Получение 5-фтор-3-метоксибензол-1,2-диамина. Смесь 5-фтор-3-метокси-2-нитроанилина (1 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.), палладия на угле (50 мг) в пропан-2-оле (50 мл) взбалтывали в течение 4 часов при комнатной температуре в присутствии газообразного водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением указанного в названии соединения (700 мг) в виде коричневого твердого вещества. MS: $k_{\text{ости}}^+ = 157,1$.

Стадия 16-3. Получение бензил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамата (8,1 г, 31,6 ммоль, 1,0 экв.), бензил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (8,1 г, 34,6 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (12,2 г, 94,4 ммоль, 3,0 экв.), ACN (100 мл) взбалтывали в течение 16 часов при 85°C. Затем полученную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (4,6 г). MS: $[M+H]^+ = 355,2$.

Стадия 16-4. Получение бензил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь бензил-N-[1-(2-амино-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (4,5 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.), NBS (2,9 г, 16,3 ммоль, 1,3 экв.), DCE (50 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 40 минут при 85°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (3,9 г). $[M+H]^+ = 433,1, 435,1$.

Стадия 16-4. Получение бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. В 100-мл круглодонную колбу, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали бензил-N-[1-(2-амино-5-бром-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат (3,9 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.), (3-фтор-5-метилфенил)бориновую кислоту (2,8 г, 18,2 ммоль, 2,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (200 мг, 0,2 ммоль, 0,02 экв.), $t-Bu_3P$ (400 мг), K_3PO_4 (5,7 г, 3,0 экв.), THF (50 мл), воду (10 мл). Полученный раствор взбалтывали в течение 2 часов при 30°C. Полученный раствор разбавляли 200 мл H_2O , экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор концен-

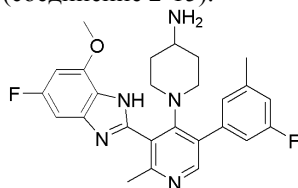
трировали под вакуумом. Оставшийся остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,1 г). $[M+H]^+=463,2$.

Стадия 16-5. Получение бензил-N-{1-[2-амино-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата.

Смесь бензил-N-[1-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (250 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.), 5-фтор-3-метоксибензол-1,2-диамина (245 мг, 1,6 ммоль, 3,0 экв.), $Na_2S_2O_5$ (207 мг, 2,0 экв.) в NMP (3 мл) и воде (0,3 мл) взбалтывали в течение 16 часов при 120°C. Полученный раствор разбавляли 100 мл H_2O , экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали с помощью 3×100 мл солевого раствора, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Затем твердые вещества отфильтровывали. Раствор концентрировали под вакуумом. Оставшееся очищали препаративной TLC (петролейный эфир:этил ацетат=1:1) с получением указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг). $[M+H]^+=599,5$.

Стадия 16-6. Получение 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амина. Бензил-N-{1-[2-амино-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (200 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (5 мл) взбалтывали в течение 2 часов при 50°C, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA); подвижная фаза В: ACN; градиент: В от 15% до 38% в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минута; детектор 220 нм. Фракции объединенного чистого продукта объединяли и лиофилизировали с получением указанного в названии соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (грязно-белое твердое вещество, 188 мг). $[M+H]^+=465,2$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$, частей на миллион): δ , 8,16 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,13-7,10 (m, 4H), 6,88 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 2H).

Пример 17. 1-[3-(5-Фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-амин (соединение 2-15).



Стадия 17-1. Получение трет-бутил-N-[1-(3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-[1-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата, полученного в примере 13, стадия 13-1 (340 мг, 1,0 ммоль), метилбориновой кислоты (300 мг, 5,0 ммоль), $Pd(DTBPf)Cl_2$ (34 мг, 0,05 ммоль), Cs_2CO_3 (650 мг, 2,0 ммоль), диоксана (5 мл), H_2O (0,5 мл) взбалтывали в течение 1 часа при 100°C в инертной атмосфере. Затем смесь концентрировали под вакуумом и остаток непосредственно загружали в силикагелевую колонку, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира, что давало трет-бутил-N-[1-(3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат в виде коричневого твердого вещества (110 мг). MS: $[M+H]^+=320,2$.

Стадия 17-2. Получение трет-бутил-N-[1-(5-бром-3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата. В 100-мл колбу, содержащую трет-бутил-N-[1-(3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат (130 мг, 0,41 ммоль), добавляли NBS (73 мг, 0,41 ммоль), DMF (5 мл). Смесь взбалтывали в течение 16 часов при комнатной температуре и полученный раствор разбавляли 100 мл воды. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Раствор этилацетата промывали с помощью солевого раствора (3×100 мл), а затем сушили над безводным сульфатом натрия. Затем твердые вещества отфильтровывали, раствор концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира, что давало трет-бутил-N-[1-(5-бром-3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат в виде желтого твердого вещества (60 мг). MS: $[M+H]^+=398,2$.

Стадия 17-3. Получение трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата. Смесь трет-бутил-N-[1-(5-бром-3-формил-2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (50 мг, 0,13 ммоль), (3-фтор-5-метилфенил)бориновой кислоты (58 мг, 0,38 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 0,01 ммоль), K_2CO_3 (52 мг, 0,38 ммоль, 3,00 экв.), толуола (1 мл), H_2O (0,1 мл) взбалтывали в течение 2 часов при 80°C в инертной атмосфере. Полученную смесь концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира с получением трет-бутил-N-[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (30 мг). MS: $[M+H]^+=428,6$.

Стадия 17-4. Получение 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-амина. Трет-бутил-N-{1-[3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (18 мг),

полученный согласно стадии 15-4, с трет-бутил-N[1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-формил-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбаматом (30 мг, 0,07 ммоль) и 5-фтор-3-метоксибензол-1,2-диамином (стадия 17-2, 22 мг, 0,14 ммоль) взбалтывали с TFA (1 мл) в DCM (5 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали и повторно разбавляли водой (5 мл) и ацетонитрилом (1 мл), а затем лиофилизировали с получением 1-[3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метилпиридин-4-ил]пиперидин-4-амин в виде трифторуксусной кислоты (грязно-белое твердое вещество, 6,9 мг). MS: $[M+H]^+ = 464,2$. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,33 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,804-6,80 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H).

Пример А-1. Парентеральная фармацевтическая композиция.

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Необязательно добавляли подходящий буфер, а также оптимальную кислоту или основание для регулирования pH. Смесь включали в единичную дозированную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример А-2. Пероральный раствор.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли добавляли в воду (с оптимальным растворителем(ями), оптимальным буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными средствами) с получением раствора 20 мг/мл.

А-3. Пероральная таблетка.

Таблетку получали путем смешивания 20-50% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других соответствующих вспомогательных средств. Таблетки получали путем прямого прессования. Общую массу прессованных таблеток поддерживали при 100-500 мг.

Пример А-4. Пероральная капсула.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесь включали в пероральную единицу дозировки, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример А-5. Гелевая композиция для местного введения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного введения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристалом и очищенным спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем включали в контейнеры, такие как тубы, которые подходят для местного введения.

Пример В-1. Анализы SSTR.

Получение мембран.

Фракции неочищенных мембран получали из клеток яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующих один из пяти подтипов соматостатинового рецептора человека или грызуна. Клетки выращивали до 85-100% конфлюентности в стандартных планшетах для культуры тканей в ростовой среде DM-MEM (Gibco) со следующими добавками: 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), 100 ед./мл пенициллина (Gibco), 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco), 10 mM HEPES (Gibco), 0,5 мг/мл G-418 (Gibco). Для получения мембран клетки промывали один раз $1 \times$ забуференным фосфатом солевым раствором Дюльбекко (Gibco), содержащим 10 mM HEPES (Gibco), затем один раз безнатриевым буфером для связывания (50 mM трис-основания, 5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ и 1 mM EGTA, доведенной до pH 7,8). Клетки затем соскребали в буфер для связывания, содержащий коктейль ингибитора протеазы (100 мкг/мл пепстатина А (Sigma), 50 мкг/мл леупептина (Sigma), 25 мкг/мл апротинина (Sigma) и 10 мг/мл бацитрацина (USB Corporation)). Клетки центрифугировали при $43500 \times g$, гомогенизировали и полученные мембраны собирали центрифугированием при $67000 \times g$. Мембраны затем повторно суспендировали в буфере для связывания, содержащем коктейль ингибитора протеазы, с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса.

Функциональный анализ агонистов SSTR2.

Общий обзор. Все пять подтипов SSTR представляют собой G_i , сопряженные с сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR), которые приводят к снижению внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ) при активации агонистом. Следовательно, измерение внутриклеточных уровней цАМФ можно использовать для оценки того, являются ли соединения в соответствии с настоящим изобретением агонистами подтипов SSTR (John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson, and Roland Seifert, Current Protocols

in Pharmacology, 2005, 2.2.1-2.2). Один пример внутриклеточного анализа цАМФ описан ниже.

Протокол анализа цАМФ.

За четверо суток до анализа 5000 клеток яичника китайского хомячка (CHO-K1, № в ATCC CCL-61), стабильно экспрессирующих подтип 2 соматостатинового рецептора человека, высевали в каждую лунку 96-луночного планшета для культуры тканей в ростовую среду Хэма F12 (№ в ThermoFisher 10-080-СМ), дополненную 10% донорской бычьей сыворотки (№ в Gemini Bio-Products 100-506), 100 ед./мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 2 мМ L-глутамин (№ в Gemini Bio-Products 400-110) и 0,2 мг/мл гидромицина В (№ в GoldBio 31282-04-9). Клетки культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. За одни сутки до анализа среду отсасывали и клетки обрабатывали с помощью 50 мкл 1,6 мМ NKН477 (№ в Sigma N3290) с различными разбавлениями соединений в соответствии с настоящим изобретением в аналитическом буфере [1× сбалансированный солевой раствор Хэнка (№ ThermoFisher SH3058802), 0,5 мМ HEPES, pH 7,4, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 0,2 мМ 3-изобутил-1-метилксантина (№ в IBMX, VWR 200002-790)]. Клетки инкубировали в течение 20 минут при 37°C (конечная концентрация соединений в соответствии с настоящим изобретением, как правило, составляла 0-10000 нМ). Клетки обрабатывали с помощью 50 мкл буфера для лизиса (набор HRTF cAMP, Cisbio). Лизат переносили в 384-луночные планшеты, добавляли антитела для выявления и визуализации цАМФ и инкубировали в течение 1-24 часов при комнатной температуре. Флуоресцентный сигнал с временным разрешением считывали с помощью устройства для считывания нескольких планшетов Tecan M1000Pro. Внутриклеточные концентрации цАМФ вычисляли путем регрессии к стандартной кривой и наносили на график в зависимости от концентрации соединений в соответствии с настоящим изобретением, а EC₅₀ соединений рассчитывали с использованием стандартных способов. Все манипуляции с данными осуществляли с помощью в GraphPad Prism v6.

Иллюстративная биологическая активность соединений показана в следующей табл с помощью оценки ингибирования активностей цАМФ в отношении человеческого рецептора SST2 (SSTR2).

Таблица А

№ соединения	EC50
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	A
1-11	A
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	A
1-17	B
1-18	B
1-19	A
1-20	A
1-21	A
1-22	A
1-23	B
1-24	A
1-25	A
1-26	A
1-27	A

1-28	A
1-29	A
1-30	A
1-31	A
1-32	A
1-33	A
1-34	A
1-35	A
1-36	B
1-37	A
1-38	A
1-39	C
1-40	A
1-41	A
1-42	A
1-44	A
1-45	A
1-46	A
1-47	A
1-48	A
1-49	A
1-50	A
1-51	A
1-52	A
1-53	A
1-54	A
1-55	A
1-56	A
1-57	A
1-58	A

1-59	A
1-60	A
1-61	A
1-65	A
1-66	A
1-67	A
1-69	A
1-70	A
1-71	A
1-72	A
1-73	A
1-74	A
1-75	A
1-76	A
1-77	A
1-78	A
1-79	A
1-80	A
1-81	A
1-82	A
1-83	A
1-84	A
1-85	A
1-86	A
1-87	A
1-88	A
1-89	A
1-90	A
1-91	A
1-92	A

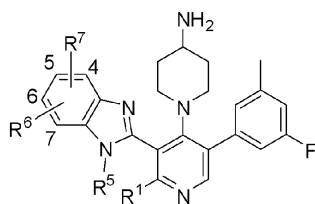
1-93	A
1-94	A
2-1	A
2-2	A
2-3	A
2-4	A
2-5	A
2-6	B
2-7	B
2-8	A
2-9	A
2-10	B
2-11	A
2-12	C
2-13	A
2-14	B
2-15	A
3-1	A
3-2	A
3-3	A
3-4	A
3-5	A
3-6	A
3-7	A
3-8	A
3-9	A
3-10	A
3-11	A
3-12	A
3-13	A

3-14	A
3-15	C
3-16	A
3-17	A
3-18	A
3-19	A
3-20	B
3-21	A
3-22	A
3-23	A
3-24	A
3-25	A
3-26	A
4-1	A
4-2	A
4-3	A
4-4	A
4-5	A
4-6	A
4-7	A
4-8	A
4-9	A
4-10	A
4-11	A

A=EC₅₀ ниже 10 нМ; B=EC₅₀ от 10 нМ до 100 нМ; C=EC₅₀ выше 100 нМ.

В следующей таблице демонстрируется улучшенная селективность типичных соединений для ингибирования цАМФ в отношении hSSTR2 по сравнению hSSTR4.

Таблица В



R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	hSST4/hSST2 (отношение)
H	H	5-Cl	H	e
NH ₂	H	5-Cl	H	b
CH ₃ NH-	H	5-Cl	H	a
CH ₃ CH ₂ NH-	H	5-Cl	H	a
-OCH ₃	H	5-Cl	H	a
H	H	5-F	7-F	d
NH ₂	H	5-F	7-F	b
CH ₃ NH-	H	5-F	7-F	a
CH ₃ CH ₂ NH-	H	5-F	7-F	a
CH ₃ O-CH ₂ CH ₂ NH-	H	5-F	7-F	a
	H	5-F	7-F	a
-OCH ₃	H	5-F	7-F	a
H	H	5-F	6-F	e
NH ₂	H	5-F	6-F	b
CH ₃ NH-	H	5-F	6-F	a
CH ₃ CH ₂ NH-	H	5-F	6-F	a
H	-CH ₃	5-F	6-F	c
NH ₂	-CH ₃	5-F	6-F	a
H	-CH ₂ CH ₃	5-F	6-F	c
NH ₂	-CH ₂ CH ₃	5-F	6-F	b
H	H	5-F	H	e
NH ₂	H	5-F	H	b
-OCH ₃	H	5-F	H	a
H	H	5-OCH ₃	H	d
NH ₂	H	5-OCH ₃	H	b
-OCH ₃	H	5-OCH ₃	H	a
H	H	H	7-CH ₃	e
NH ₂	H	H	7-CH ₃	c

H	H	H	7-F	e
NH ₂	H	H	7-F	c
H	H	5-CN	H	c
NH ₂	H	5-CN	H	a
H	H	H	7-OCH ₃	e
NH ₂	H	H	7-OCH ₃	d
CH ₃ NH-	H	H	7-OCH ₃	c
H	H	5-OCF ₃	H	c
NH ₂	H	5-OCF ₃	H	a
H	H	6-F	7-F	e
NH ₂	H	6-F	7-F	c
H	H	6-F	4-OCH ₃	e
NH ₂	H	6-F	4-OCH ₃	c
(CH ₃) ₂ N-	H	6-F	4-OCH ₃	b
	H	6-F	4-OCH ₃	a
CH ₃	H	6-F	4-OCH ₃	c
H	H	5-Cl	7-F	d
NH ₂	H	5-Cl	7-F	a
CH ₃ NH-	H	5-Cl	7-F	a
H	H	5-F	7-OCH ₂ CN	e
NH ₂	H	5-F	7-OCH ₂ CN	c
H	H	4-F	6-OMe	d
NH ₂	H	4-F	6-OMe	b

a=выше 50, b=от 15 до 50; c=от 2,5 до 15; d=от 1 до 2,5; e=ниже 1

Пример В-2. Протокол анализа CYP2D6.

За одни сутки до анализа готовили различные разведения тестируемых изделий в соответствии с настоящим изобретением в аналитическом буфере (CYP2D6 Blue Screening Kit Vivid®, № в ThermoFisher Scientific P2972), разбавления добавляли в препарат микросом CYP450, экспрессирующих функциональный человеческий изоим CYP2D6, (поставляемый в наборе) и инкубировали в течение 15 минут при 37°C для обеспечения взаимодействий между тестируемым изделием в соответствии с настоящим изобретением и ферментом при отсутствии оборота фермента. Ферментативную реакцию инициировали путем добавления кофактора NADPH в присутствии фторогенного субстрата. При нормальных условиях этот субстрат (который не является флуоресцентным) расщепляется активным CYP2D6 с получением флуоресцентного продукта. В присутствии тестируемого изделия отсутствие появления флуоресцентного продукта является свидетельством ингибирования фермента CYP2D6 тестируемым изделием. Обеспечивали протекание ферментативной реакции в течение 30 минут при 37°C, а затем прекращали путем добавления 0,5 М трис, pH 10,8. Концентрацию расщепленного флуоресцентного продукта измеряли с использованием спектроскопических параметров, предписанных в наборе с устройством для считывания нескольких планшетов Tecan M1000Pro. Процент ингибирования рассчитывали на основании интенсивности флуоресценции, наблюдаемой в присутствии ингибитора положительного контроля - хинидина (№ в Sigma Q3625), включенного в каждый анализ. Процент ингибирования наносили на график в зависимости от концентрации тестируемого изделия и IC₅₀ для ингибирования CYP2D6 рассчитывали с использованием стандартных способом. Все манипуляции с данными осуществляли с помощью GraphPad Prism v6.

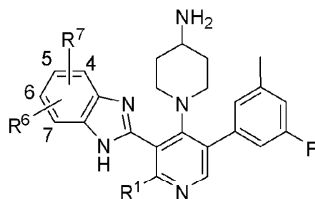
Пример В-3. Протокол анализа hERG.

За одни сутки до анализа готовили различные разведения тестируемых изделий в соответствии с настоящим изобретением в аналитическом буфере (hERG Fluorescence Polarization Assay Kit Predictor™, № в ThermoFisher Scientific PV5365) и разбавления добавляли во фракции мембран, которые содержали функциональный ионный канал hERG (поставляемый в наборе). Добавляли высокоаффинные флуоресцентные лиганд или метку ионного канала hERG и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. При нормальных условиях метка связывалась с каналом hERG, и измеряемая флуоресцентная поляризация являлась высокой. Замещение метки тестируемым изделием в соответствии с настоящим изобретением давало более низкую флуоресцентную поляризацию и показывало аффинность тестируемого изделия по отношению к каналу hERG. Концентрацию свободной метки измеряли посредством флуоресцентной поляризации с использованием параметров, предписанных в наборе с устройством для считывания нескольких планшетов Tecan M1000Pro. Мощный лиганд канала hERG E4031, поставляемый в наборе, который замещал 100% метки, включали во все анализы и использовали для установления окна

анализа с целью анализа данных. Флуоресцентную поляризацию наносили на график в зависимости от концентрации тестируемого изделия и IC_{50} для ингибирования hERG рассчитывали с использованием стандартных способов. Все манипуляции с данными осуществляли с помощью GraphPad Prism v6.

Ингибирования CYP2D6 и hERG для типичных соединений показаны в табл. С.

Таблица С



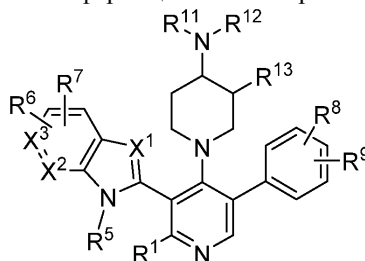
R ⁶	R ⁷	R ¹	hSST2 (EC ₅₀ , нМ)	hSST4 (EC ₅₀ , нМ)	Ингибирование CYP2D6	Ингибирование hERG
5-Cl	H	H	0,06	0,06	+	+
5-Cl	H	NH ₂	0,03	0,70	++	++
5-F	7-F	H	0,08	0,15	+	+
5-F	7-F	NH ₂	0,05	1,3	++	++
5-F	7-F	CH ₃ NH-	0,18	15	++	++
5-F	H	H	0,18	0,12	+	+
5-F	H	NH ₂	0,06	0,92	++	++
7-F	H	H	0,43	0,09	+	++
7-F	H	NH ₂	0,27	0,71	++	++
5-CN	H	H	0,13	1,2	++	+
5-CN	H	NH ₂	0,06	14	++	++

+ = IC_{50} ниже 5 мкМ; ++ = IC_{50} выше 5 мкМ

Примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, предназначены исключительно для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области, подлежат включению в идею и содержание настоящего изобретения, а также в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (III)

где

R¹ представляет собой -NR²R³, -OR² или R⁴;

R² представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил;

R³ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₄-гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆-циклоалкил; или R² и R³ взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного или незамещенного пиперазинила;

R^4 представляет собой F, Cl, Br, -CN, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^5 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 -алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_5 -гетероциклоалкил, который имеет 1 атом N, замещенный или незамещенный моноциклический C_1 - C_5 -гетероарил, -CN, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{R}^{15})=\text{N}-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$;

R^8 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, -CN, -OH, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, азетидинил или пирролидинил;

R^9 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, -CN, -OH, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$;

X^1 представляет собой N или $\text{C}-\text{R}^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, F, Cl, Br, -CN, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкил или C_1 - C_4 -фторалкокси;

X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

X^3 представляет собой $\text{C}-\text{R}^7$ или N;

R^{11} представляет собой водород;

R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_5 -гетероциклоалкил, который имеет 1 атом O;

R^{13} представляет собой водород, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, -CN, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -фторалкил; или R^{12} и R^{13} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного морфолинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила, замещенного или незамещенного пиперазинила или замещенного или незамещенного азепанила; каждый R^{14} независимо выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила; каждый R^{15} независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного или незамещенного моноциклического C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, который имеет 1 атом O, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

где "замещенный" означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одной или несколькими добавленной(ми) группой(ми), индивидуально и независимо выбранной(ми) из галогена, -CN, $-\text{NH}_2$, -OH, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из кислорода, -NH-, -N(алкил)- или серы, где термин "моноциклический гетероарил" относится к C_1 - C_5 -гетероарилу, который содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -гетероалкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

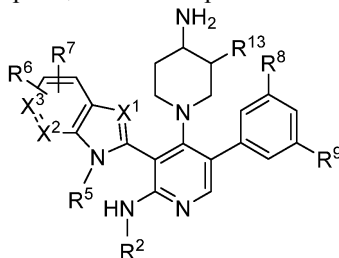
R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -гетероалкил или C_3 - C_6 -циклоалкил; или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного или незамещенного пиперазинила.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CN}$;

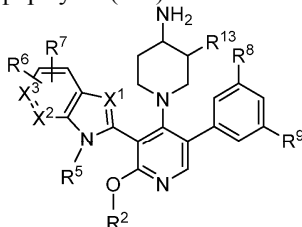
R^3 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного азетидинила, замещенного или незамещенного пирролидинила, замещенного или незамещенного пиперидинила, замещенного или незамещенного тиоморфолинила или замещенного или незамещенного пиперазинила.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NR^2R^3$, $-OR^2$, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 или $-CH_2CF_3$.
5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} водород;
- R^{12} представляет собой водород или $-CH_3$.
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение имеет структуру формулы (V) или является его фармацевтически приемлемой солью:

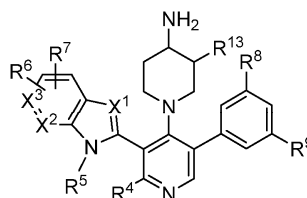


Формула (V)

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение имеет структуру формулы (VI) или формулы (VII) или является его фармацевтически приемлемой солью:



Формула (VI)



Формула (VII),

где

R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$ или $-CH_2CF_3$.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^5 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

X^1 представляет собой N или $C-R^{10}$;

X^2 представляет собой $C-R^7$; и X^3 представляет собой $C-R^7$; или X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой $C-R^7$; или X^2 представляет собой $C-R^7$, и X^3 представляет собой N;

R^{10} представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CN$, $-N(R^{15})_2$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкил или C_1 - C_4 -фторалкокси.

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 представляет собой N; и

X^2 представляет собой $C-R^7$; и X^3 представляет собой $C-R^7$.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, азетидинил, пирролидинил, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NCH_3C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NCH_3C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NHOCH_3$, $-NHC(=O)NCH_3OCH_3$, $-NCH_3C(=O)NCH_3OCH_3$, $-CH=N-OH$, $-CH=N-OCH_3$, $-SO_2CH_3$ или $-SO_2NH_2$; каждый R^7 независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NCH_3C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NCH_3C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)NHOCH_3$, $-NHC(=O)NCH_3OCH_3$, $-NCH_3C(=O)NCH_3OCH_3$, $-CH=N-OH$, $-CH=N-OCH_3$, $-SO_2CH_3$ или $-SO_2NH_2$.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^8 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

R^9 представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

13. Соединение по п.1, при этом соединение представляет собой

- 1-1: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-2: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-3: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-4: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этил-5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-5: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(1-этил-5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-6: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-7: 4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-8: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-9: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-сульфонамид;
- 1-10: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-11: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-12: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-13: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-14: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;
- 1-15: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-16: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(оксетан-3-илокси)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;
- 1-17: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбоксамид;
- 1-18: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-N-метил-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбоксамид;
- 1-19: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-циклобутокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-20: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-циклопропокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-21: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбонитрил;
- 1-22: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-[(гидроксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;
- 1-23: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбоксамид;
- 1-24: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-N-метокси-N-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбоксамид;
- 1-25: 3-[6-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-метилбензонитрил;
- 1-26: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;
- 1-27: метил-N-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-7-ил} карбамат;
- 1-28: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
- 1-29: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6-хлор-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-30: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-31: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{5,5-дифтор-4,6-диокса-10,12-дiazатрицикло[7.3.0.0^{3,7}]додека-

- 1,3(7),8,10-тетраен-1-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-32: 3-[6-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-фторбензонитрил;
 1-33: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-индол-6-карбонитрил;
 1-34: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2-илокси)имино]метил]пиридин-2-амин;
 1-35: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутоксимино)метил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-36: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутоксимино)метил]-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-2-амин;
 1-37: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(пропан-2-илокси)имино]метил]пиридин-2-амин;
 1-38: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[(трет-бутоксимино)метил]-5-(3-хлор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-39: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-амин;
 1-40: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{5-[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-41: транс-4-амино-1-[2-амино-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;
 1-42: транс-4-амино-1-[2-амино-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;
 1-43: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[5-(азетидин-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-44: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{4-[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-45: метил-N-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил} карбамат;
 1-46: 1-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил}-3-метоксимочевина;
 1-47: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{5-[(гидроксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-48: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
 1-49: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-50: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-этил-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-51: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-52: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-53: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(5-метансульфонил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
 1-54: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-55: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
 1-56: 3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-(2-метоксиэтил)-4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-амин;
 1-57: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-58: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(6-фтор-4-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
 1-59: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(4-фтор-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
 1-60: 2-{2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил} оксиацетонитрил;
 1-61: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-фтор-5[(метоксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил} пиридин-2-амин;
 1-62: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{6-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;

- 1-63: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{4-[(гидроксиимино)метил]-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-64: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-[(гидроксиимино)метил]-3H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-65: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-этинил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-66: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-этинил-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-67: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-амин;
- 1-68: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-амин;
- 1-69: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-70: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-карбонитрил;
- 1-71: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-метилпиридин-2-амин;
- 1-72: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
- 1-73: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(7-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-74: 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-ил]-5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-7-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-75: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метилпиридин-2-амин;
- 1-76: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-{7-метокси-5[(метоксиимино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-2-ил}пиридин-2-амин;
- 1-77: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-78: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-79: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-метилфенил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-80: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-метокси-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 1-81: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-амин;
- 1-82: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-амин;
- 1-83: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)-3-(6-фтор-4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-84: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-85: 2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-86: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-3-[5-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]пиридин-2-амин;
- 1-87: 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиридин-3-ил]-5-фтор-1H-1,3-бензодиазол-7-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-88: 2-({2-[2-амино-4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)пиридин-3-ил]-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-5-ил}окси)ацетонитрил;
- 1-89: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-7-фтор-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 1-90: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-91: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-92: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-хлорфенил)-3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-2-амин;
- 1-93: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-7-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-метилфенил)пиридин-2-амин;

- 1-94: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-амин;
- 2-1: 1-[3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-2: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-3: 1-[5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метокси-3-(5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-4: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол;
- 2-5: 1-[3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-6: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил]-5-метилбензонитрил;
- 2-7: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол;
- 2-8: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 2-9: 1-(3-{6-хлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;
- 2-10: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-2-ол;
- 2-11: 1-[2-хлор-3-(5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 2-13: 1-(3-{5-хлор-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил}-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;
- 2-14: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-1: 3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-метил-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-2-амин;
- 4-2: 2-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбонитрил;
- 4-3: 2-[2-амино-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил]-7-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-5-карбонитрил;
- 4-4: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-5: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5,7-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-6: 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин;
- 4-7: 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-9: 1-[3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)-5-(3-фторфенил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;
- 4-10: 3-(5-фтор-7-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[4(метиламино)пиперидин-1-ил]пиридин-2-амин;
- 4-11: 1-[3-(5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]пиперидин-4-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция для лечения акромегалии, нейроэндокринной опухоли, невропатии, нефропатии, злокачественной опухоли, боли или их комбинаций, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении акромегалии, нейроэндокринной опухоли, невропатии, нефропатии, злокачественной опухоли, боли или их комбинаций.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2